

Zur Reaktion von Brenztraubensäure
und α -Ketoglutarsäure
mit primären Aminen

Otto Balcke

Zur Reaktion von Brenztraubensäure und
 α -Ketoglutarsäure mit primären Aminen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München



vorgelegt
von
Otto Balcke
aus
Duisburg

Februar 1959

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. E. DANE
2. Prof. Dr. R. HUISGEN

Tag der mündlichen Prüfung: **27. MAI 1959**

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Sommer 1955 bis Januar 1959 im Institut für Organische Chemie der Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Frau Professor Dr. Elisabeth D a n e

ausgeführt.

Für die immer gewährte Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit und für die stete Bereitschaft auch in persönlichen Dingen gerne mit Rat und Tat zu helfen, möchte ich Frau Professor Dr. E. D a n e auch an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Herrn Professor Dr. R. H u i s g e n danke ich für die jederzeit bewiesene Anteilnahme, die er mir und meinem Studium entgegengebracht hat.

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
<u>Theoretischer Teil</u>	1
Einleitung	1
Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol	2
Reaktion von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoesäure	8
Reaktion von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin	20
Reaktion von α -Ketoglutarensäure mit p-Anisidin	25
 <u>Experimenteller Teil</u>	32
<u>A. Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol</u>	32
<u>I. Darstellung und Konstitution des</u>	
<u>N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidins</u> <u>$C_{17}H_{18}N_2O_4$ (IVb)</u>	32
1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol zum N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidin $C_{17}H_{18}N_2O_4$ (IVb)	32
2.) Umsetzung des N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidins IVb mit Diazomethan zum acylierten Halbamidin $C_{19}H_{20}N_2O_3$ (VI)	34
a) Saure Spaltung des acylierten Halbamidins VI zum N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid IIb	35
3.) Überführung des N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidins $C_{17}H_{18}N_2O_4$ (IVb) in das N-[4-Oxyphenyl]-brenzweinsäureimid $C_{11}H_{11}NO_3$ (IIa)	36
4.) Überführung des N-[4-Oxyphenyl]-brenzweinsäureimids IIa in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid $C_{12}H_{13}NO_3$ (IIb)	36
5.) Überführung des N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimids IIb in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäurehalbamid	37

a) Rückführung des N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäurehalbamids in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid IIb	38
<u>II. Darstellung der 2-Methyl-6-oxy-chinolin-carbonsäure-4 (IIIa)</u>	39
1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol zur 2-Methyl-6-oxy-chinolin-carbonsäure-4 (IIIa)	39
2.) Identifizierung der 2-Methyl-6-oxy-chinolin-carbonsäure-4 als Methylester IIIb	40
<u>B. Reaktion von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoessäure</u>	41
<u>I. Darstellung und Konstitution der Anilhydrat-laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa)</u>	41
1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoessäure zur Laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa)	41
2.) Spaltung der Laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa) in die Komponenten	42
3.) Umsetzung der Laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa) mit Diazomethan zum Laktonester $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb)	43
a) Darstellung des Laktonesters $C_{11}H_{11}NO_4$ aus Brenztraubensäuremethylester und o-Aminobenzoessäure	44
4.) Spaltung des Laktonesters $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb) in die Komponenten	44
5.) Umsetzung des Laktonesters $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb) mit p-Anisidin zum Pyrrolidon-Derivat $C_{21}H_{22}N_2O_5$	45
6.) Kondensation der Laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa) zur Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)	45
<u>II. Darstellung und Konstitution der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)</u>	46
1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoessäure zur Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)	46

2.) Veresterung der Enol-lakton-dicarbonsäure C ₁₃ H ₁₁ NO ₆ (XIIa) zum Enol-lakton-dimethylester C ₁₅ H ₁₅ NO ₆ (XIIb)	47
3.) Hydrierung des Enol-lakton-dimethylesters C ₁₅ H ₁₅ NO ₆ (XIIb)	48
4.) Überführung der Enol-lakton-dicarbonsäure C ₁₃ H ₁₁ NO ₆ (XIIa) in den Monoäthylester C ₁₅ H ₁₅ NO ₆ (XIIIb) der Dihydro-chinolin- tricarbonsäure IX	48
a) Verseifung des Monoäthylesters XIIIb zur Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX	49
b) Überführung des Monoäthylesters XIIIb in den Dimethyl-monoäthyl-ester C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₆ (XIVb)	49
5.) Kondensation der Enol-lakton-dicarbonsäure C ₁₃ H ₁₁ NO ₆ (XIIa) zur Dihydro-chinolin-tri- carbonsäure C ₁₃ H ₁₁ NO ₆	50
a) H ⁺ - Ionen Katalyse	
b) OH ⁻ - Ionen Katalyse	51
6.) Reaktion der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure C ₁₃ H ₁₁ NO ₆ (IX) mit Diazomethan zum Ester C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₆ (XIVa)	51
7.) Darstellung der Dihydro-chinolin-tricarbon- säure C ₁₃ H ₁₁ NO ₆ (IX)	52
8.) Überführung des Enol-lakton-dimethylesters C ₁₅ H ₁₅ NO ₆ (XIIb) in den Oxy-tetrahydro-chino- lintricarbonsäuretrimethylester C ₁₆ H ₁₉ NO ₇ (XVb)	53
a) Übergang des Oxy-tetrahydro-chinolintricarbon- säuredimethylesters XVa in den Ester C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₆ (XIVa)	54
9.) Oxydation der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure C ₁₃ H ₁₁ NO ₆ (IX)	54
a) Umsetzung mit Diazomethan zum 2-Methyl-chino- lindicarbonsäure-dimethylester-4,8 (XVIb)	55
10.) Übergang der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX unter dem Einfluß von Licht und Luft in die 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 (XVIa)	56
11.) Synthese des 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure- dimethylesters-4,8 C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ (XVIb)	57

- 12.) Umsetzung der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa) mit p-Toluidin zur Verbindung XIX 58
- 13.) Kondensation der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa) mit p-Aminophenol zum Chinolincarbonsäure-Derivat $C_{18}H_{16}N_2O_5$ (XX) 59
- a) Überführung der Verbindung $C_{18}H_{16}N_2O_5$ (XX) in den 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäuredimethylester-4,8 (XVIb) 60

C. Reaktion von Brenztraubensäure mit

2-Aminopyridin 61

- 1.) Reaktion von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin zur Anilhydrat-Säure $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) 61
- 2.) Reaktion von Brenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin zum Anilhydrat-Ester $C_9H_{12}N_2O_3$ (XXIb) 62
- 3.) Reaktion der Anilhydrat-Säure $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) mit Diazomethan zur Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ (XXIII) 63
- a) Überführung durch Brenzreaktion in die Verbindung $C_9H_8N_2O$ 64
- b) Sulfat der Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ 64
- 4.) Versuch zur Spaltung der Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ (XXIII) mit methanolischer Kalilauge 65
- 5.) Umsetzung des Dibenzoyl-aminopyridins $C_{19}H_{16}N_2O_3$ (XXV) mit Diazomethan 66

D. Reaktion von α -Ketoglutarsäure mit

p-Anisidin 67

- 1.) Kondensation zum Salz des Anilhydrat-laktens der α -Ketoglutarsäure $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (XXXa) 67
- 2.) Umwandlung in das Hydroxy-laktam-Derivat $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ (XXXII) 69
- a) Umsetzung des Hydroxy-laktam-Derivates XXXII mit Diazomethan zum Enol-laktam-ester $C_{13}H_{13}NO_4$ (XXXIVa) 70

- 3.) Überführung des Hydroxy-laktams $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ in das "Dilaktid" $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XXXVI) 71
- a) Übergang des Esters $C_{13}H_{13}NO_4$ (XXXIVa) in das "Dilaktid" $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XXXVI) 72

E. Reaktion von α -Ketoglutarsäure

mit Cyclohexylamin 73

- 1.) Darstellung der Verbindung $C_{17}H_{32}N_2O_5$ 73

F. Reaktion von α -Ketoglutarsäure

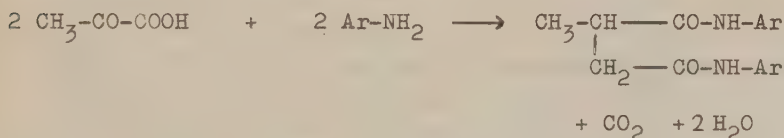
mit p-Aminophenol 74

Anhang (IR-Spektren)

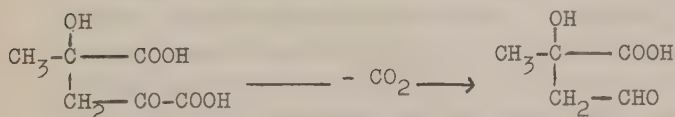
THEORETISCHER TEIL

Die Reaktion von Brenztraubensäure mit einer Reihe von primären aromatischen Aminen, wie etwa Anilin, p-Toluidin, p-Anisidin, p-Aminophenol u.s.w. führt im wesentlichen zu Chinolincarbonsäuren und Derivaten der Brenzweinsäure (1; 13). Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit haben wir uns vor allem für den Mechanismus der Brenzweinsäure-Bildung interessiert.

Brenztraubensäure geht nach folgender Bruttogleichung in das bei den meisten Reaktionen aufgefundene Brenzweinsäurediamid über:



Nimmt man an, daß bei dieser Reaktion zwei Mol Brenztraubensäure zunächst eine Aldolkondensation eingehen, so müßte formal das hypothetische Zwischenprodukt I, das die Oxydationsstufe einer Keto-oxy-dicarbonsäure besitzt, CO_2 verlieren, und der gebildete Oxyaldehyd müßte zur gesättigten Di-



carbonsäure disproportionieren.



Da dieser einfache Mechanismus nicht wahrscheinlich erschien, haben wir die von H. H a m m e l (2) und F. M ü l l e r (3) begonnenen Untersuchungen über den Einfluß von Substituenten am aromatischen Amin auf die Brenzweinsäure-Bildung fortgesetzt.

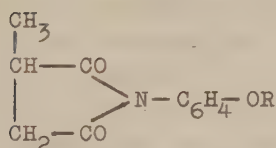
Reaktion von p-Aminophenol mit Brenztraubensäure

G. G i u f f r i d a und A. C h i m i e n t i (4) haben um 1900 zuerst aus Brenztraubensäure und primären aromatischen Aminen Brenzweinsäure-Derivate erhalten. Bei der Umsetzung mit p-Anisidin isolierten sie Brenzweinsäure-dianisidid, eine Reaktion, die F. M ü l l e r (3) eingehend untersucht hat. Aus Brenztraubensäure und p-Aminophenol erhielt G i u f f r i d a das N-[4-Oxyphenyl]-brenzweinsäureimid (IIa). Den Beweis für die Konstitution erbrachte er durch Synthese; er gibt aber nur sehr unvollständige Arbeitsvorschriften und keine Ausbeuten an. Wir haben zunächst p-Aminophenol mit Brenztraubensäure umgesetzt, um Zwischenprodukte auf dem Weg zur Brenzweinsäure-Bildung zu finden, so wie es im Falle des p-Anisidins gelungen war.

Die Brenztraubensäure wurde bei -15° zu einer alkoholischen Lösung von p-Aminophenol gegeben. Im Gegensatz zu den übrigen in unserem Arbeitskreis untersuchten Aminen konnte hier keine Zwischenstufe erhalten werden, die sonst alsbald nach Zusammengeben von Base und Brenztraubensäure ausfällt. Geht man nach drei Stunden auf Zimmertemperatur, so beginnt die Abscheidung eines kristallisierten Reaktionsproduktes der ungefähren Zusammensetzung $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, das amphotere Eigenschaften hat.

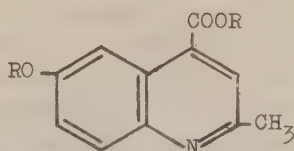
Da die Substanz schwierig zu reinigen war, wurde sie mit Diazomethan verestert, wobei eine basische Verbindung der Zusammensetzung $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ erhalten wird. Diese enthält zwei Methoxyl-Gruppen, entstanden durch Verätherung der phenolischen

OH-Gruppen, und außerdem wurde bei ihrer Bildung ein Mol Wasser abgespalten. Die basische Dimethoxy-Verbindung steht ebenso wie die amphotere Dioxy-Verbindung in naher Beziehung zur Brenzweinsäure. Erstere geht beim Stehen mit verdünnten Säuren in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid (IIb) über, dessen Konstitution durch Synthese aus Brenzweinsäure bewiesen wurde. Die Dioxy-Verbindung kann ihrerseits durch Behandeln mit verdünnten Säuren und anschließende Verätherung mit Diazomethan ebenfalls in dieses Imid (IIb) überführt werden. Beim Versuch das Imid mit Laugen zu spalten und mit Diazomethan den Halbesther des Brenzweinsäure-Halbamids zu gewinnen, trat wieder Rückbildung des Imids ein. Die Verbindung verhält sich damit ebenso wie z.B. das Halbamid des Bernsteinsäure-methylesters (6).



IIa : R = H

IIb : R = CH₃



IIIa : R = H

IIIb : R = CH₃

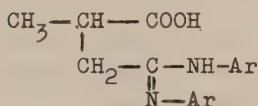
Ehe auf die Konstitution der amphoteren Verbindung C₁₇H₁₈N₂O₄ eingegangen sei, soll die Bilanz des gesamten Versuches gegeben werden. Nach Absaugen der besprochenen amphoteren Verbindung kristallisiert aus der Mutterlauge eine Verbindung C₁₁H₉NO₃ aus, die sich als 2-Methyl-6-oxy-chinolincarbonsäure-4 (IIIa) erwies.

Insgesamt wurden etwa 60 % des amphoteren Brenzweinsäure-Derivates und etwa 15 % der Chinolincarbonsäure erhalten. Die bei mehreren Umsetzungen gefundene Menge an Kohlendioxyd entsprach der Abspaltung von ein Mol CO₂ aus zwei Mol Brenztraubensäure, wie es für die Bildung der Reaktionsprodukte erforderlich ist.

Über die Konstitution der amphoteren Verbindung läßt sich folgendes sagen: Die Verbindung C₁₇H₁₈N₂O₄ hat die gleiche

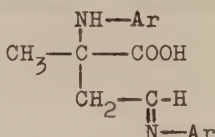
Summenformel wie p-Oxyphenyl-brenzweinsäurediamid. Von den Sauerstoffatomen liegen zwei in den phenolischen OH-Gruppen fest. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin konnte keine Carbonylfunktion festgestellt werden, was aber nach unseren Erfahrungen in dieser Reihe nicht unbedingt beweisend ist.

Zu einer Aussage über die Konstitution der Verbindung $C_{17}H_{18}N_2O_4$ kommt man, wenn Befunde berücksichtigt werden, die H. H a m m e l (2) bei der Umsetzung von p-Toluidin mit Brenztraubensäure gemacht hat. Er erhielt dabei - allerdings nur in 15-proz. Ausbeute - das Halbamidin der Brenzweinsäure, für das H. P i r z e r (7) durch Synthese die Konstitution IVa bewiesen hat.



IVa : Ar = $-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3(\text{p})$

IVb : Ar = $-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}(\text{p})$



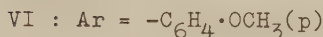
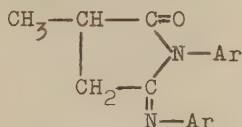
V : Ar = $-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}(\text{p})$

Die Summenformel, die Eigenschaften und der unter den gleichen Bedingungen mit verdünnten Säuren erfolgende Übergang in Brenzweinsäureimid legen nahe, daß auch in der amphoteren Verbindung $C_{17}H_{18}N_2O_4$ ein Halbamidin der Brenzweinsäure, das N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidin IVb vorliegt. Die Stellung der Amidin-Gruppe ist hier so angenommen, wie sie für das Reaktionsprodukt mit p-Toluidin bewiesen ist.

Entstehungsweise und Summenformel lassen für die amphotere Verbindung $C_{17}H_{18}N_2O_4$ noch die Konstitution V zu. Zwischen den Konstitutionen IVb und V konnte durch Umsetzung der amphoteren Verbindung mit Diazomethan entschieden werden.

Dabei spaltet die amphotere Verbindung formal ein Mol Wasser ab (siehe Seite 2), d.h. es ist anzunehmen, daß ein zunächst entstehender Methylester intramolekular Methanol abspaltet und eine Säureamid-Gruppierung ausbildet. Unter der Voraussetzung, daß die Verbindung V vorliegt, müßte ein acyliertes Enamin entstehen, das im IR-Spektrum noch eine NH-Bande aufweist.

Dagegen müßte die Verbindung IVb ein acyliertes Amidin der Struktur VI ergeben, das keine NH-Bande besitzt. Da im IR-



Spektrum⁺) der Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ keine NH-Bande vorhanden ist, kann sich die Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ nicht von der Konstitution V ableiten, so daß diese damit ausgeschlossen ist. Auf die Synthese des acylierten Halbamidins VI, die recht zeitraubend ist, wurde verzichtet.

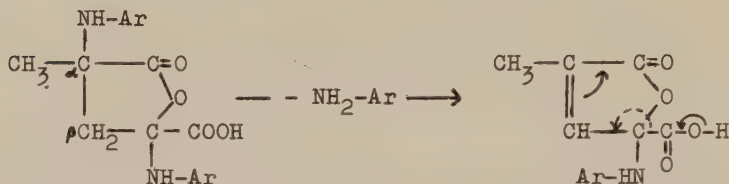
Es ist nun die Frage zu diskutieren, warum gerade im Falle des p-Aminophenols die Brenzweinsäure-Bildung so bevorzugt erfolgt. Wesentlich für die Brenzweinsäure-Bildung ist vor allem, daß die sehr begünstigte Chinolincarbonsäure-Bildung vermieden wird. Dies kann u.a. dadurch erreicht werden, daß eine Nitrogruppe in das aromatische Amin eingeführt wird. So weicht z.B. bei der Umsetzung von Brenztraubensäure mit m-Nitranilin die Reaktion in Richtung einer Pyrrolidonderivat-Bildung aus (3). Auch die p-ständige OH-Gruppe bzw. das Phenolat anion im p-Aminophenol erschwert die zur Chinolincarbonsäure führende Kondensation, die in m-Stellung zur OH-Gruppe erfolgen müßte.

Für die Bildung von Brenzweinsäure-Derivaten hat F. M ü l l e r (3) auf Grund des von ihm isolierten Zwischenproduktes VII zwei Vorstellungen entwickelt. Von diesen soll nur die hier interessierende kurz erläutert werden, um sie dann im Hinblick auf die Bildung des Brenzweinsäure-Halbamidins IVb zu diskutieren.

Das p-Anisidin-Derivat eines α -Keto- γ -oxy-carbonsäure-laktone VII verliert nach F. M ü l l e r (3) außerordentlich

⁺) Alle in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten IR-Spektren sind Festkörperspektren (NaCl-Pressling).

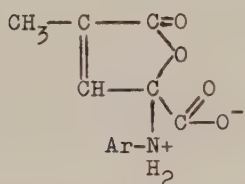
leicht die Base der Anilhydrat-Gruppierung, und das entstehende Enol-lakton ist nur noch zur Chinolincarbonsäure-Bildung befähigt. Diese Beobachtung wurde in der vorliegenden



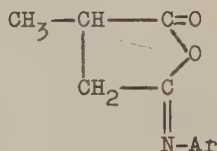
VII : Ar = $-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3(\text{p})$

VIIa

Arbeit (Seite 8) bei der Reaktion von Brenztraubensäure mit Anthranilsäure bestätigt. Beim Übergang in Brenzweinsäure muß die andere Base, nämlich die in α -Stellung befindliche, abgespalten werden, wobei das nicht isolierte Zwischenprodukt VIIa entstehen würde. Dieses angenommene Zwischenprodukt VIIa soll nach F. M ü l l e r (3) zu VIIc decarboxylieren. Man darf



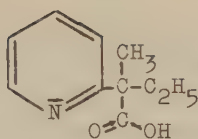
VIIb



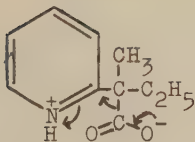
VIIc

wohl annehmen, daß die Decarboxylierung der hypothetischen Verbindung VIIa über ihre Zwitterion-Struktur VIIb verläuft.

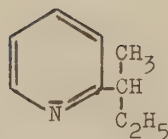
Derartige Decarboxylierungen von Zwitterionen untersuchten u.a. W. E. v. D o e r i n g und V. Z. P a s t e r n a k (8) z.B. bei der heterocyclischen Verbindung VIII, die nur in



VIII



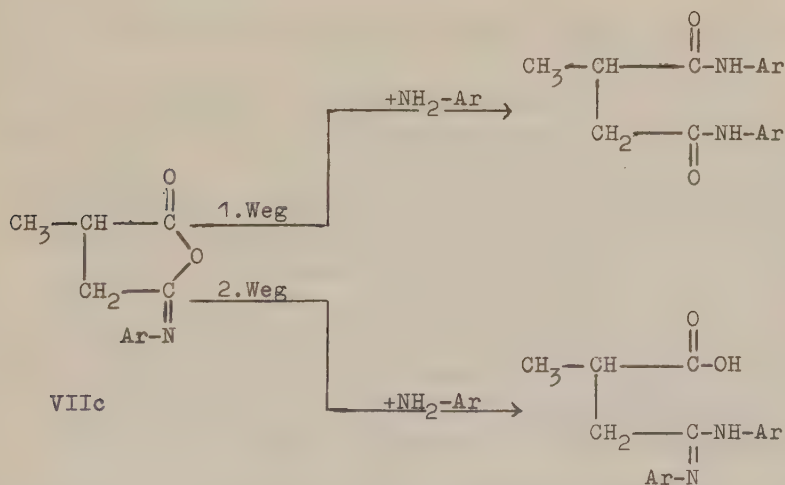
VIIIa



VIIIb

ihrer Zwitterion-Struktur VIIIa zu der Verbindung VIIIb decarboxyliert (vgl. auch B. R. Brown (9)).

Im weiteren Verlauf der Bildung von Brenzweinsäure-Derivaten müßte nun das angenommene Zwischenprodukt VIIC mit einem zweiten Mol Base nach den im folgenden Schema gegebenen Reaktionswegen reagieren:



Das hypothetische Zwischenprodukt VIIC entspricht in seiner Konstitution den Iminophthaliden. Den Übergang eines Iminophthalids in ein Säurediamid - nach dem ersten Weg des obigen Schemas - beobachtete M. v. d. Meulen (10) bei der Umsetzung des sehr reaktionsfähigen Phenyliminophthalids mit

Anilin bei Raumtemperatur, die zum Dianilid der Phthalsäure führte.

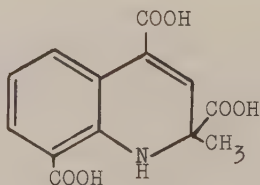
Andere Autoren (11;12), die sich ebenfalls mit der Reaktion des Phenyliminophthalids mit verschiedenen aromatischen Aminen befaßten, isolierten in wenig übersichtlichen Versuchen Stoffgemische, deren Identifizierung nicht gelang. Man kann auf Grund dieser Befunde bei den Umsetzungen der Iminophthalide mit aromatischen Basen eine evtl. Halbamidin-Bildung, die nach dem zweiten Weg des obigen Schemas erfolgen müßte, nicht ausschließen, zumal die Reaktionen von den Autoren nicht im Hinblick auf eine mögliche Halbamidin-Bildung durchgeführt wurden.

Hier bedarf es weiterer Untersuchungen, um den in Betracht kommenden zweiten Reaktionsweg des Schemas experimentell zu prüfen.

Reaktion von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoesäure

Im Anschluß an die Untersuchungen über die Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol war es von Interesse den Einfluß eines zur Amino-Gruppe o-ständigen Substituenten zu prüfen. Wir wandten uns daher der Umsetzung von Anthranilsäure mit Brenztraubensäure zu, einer Reaktion, über die bereits Angaben - allerdings sehr widersprechender Art - vorliegen.

H. v. Euler (13) hat 1952 bei der Einwirkung von Anthranilsäure auf Brenztraubensäure bei 100° eine gelbe Verbindung erhalten, die die Zusammensetzung einer Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ besitzt und der er - auf Grund der Entstehung - die Konstitution IX zuwies.

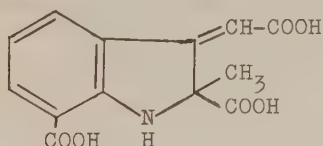


IX

Gegenüber Säuren ist die Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ - nach E u l e r - recht stabil; beim Kochen mit Methanol-Schwefelsäure geht sie in einen Dimethylester über, ohne daß durch Abspaltung von CO_2 und H_2 ein Übergang ins aromatische System erfolgt. Wohl soll - nach E u l e r - die Verbindung $C_{13}H_{11}NO_6$ mit Chromsäure in eine Methyl-chinolin-dicarbonsäure übergehen; zu diesem entscheidenden Versuch liegen aber keine experimentellen Angaben vor.

Da Dihydro-chinolin-carbonsäuren normalerweise nicht isolierbar sind und bei ihrer Entstehung sofort in Chinolincarbonsäuren übergehen, schien uns die Annahme von E u l e r recht fragwürdig. Die zur Sicherung der aufgestellten Konstitutionen erforderlichen Analysen, Methoxyl-Bestimmungen, Titrationen u.s.w. fehlen größtenteils. Es war also möglich, daß ganz andersartige Verbindungen vorlagen.

Die gleichen Bedenken hatte offenbar K. E i t e r (14), der 1955 die Umsetzung von Anthranilsäure mit Brenztraubensäure aufgriff. E i t e r hat dem von E u l e r erhaltenen Kondensationsprodukt $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) die Konstitution X eines Indolderivates zugewiesen.



X

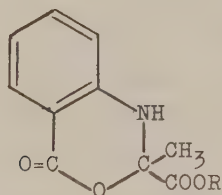
Auch E i t e r hat die Oxydation der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ mit Chromsäure durchgeführt. Er erhielt eine um CO_2 und H_2 ärmere Verbindung, die die Zusammensetzung einer Methyl-chinolin-dicarbonsäure hat. Eine Synthese der unbekannten Säure hat E i t e r nicht durchgeführt, so daß er die Verbindung nicht identifizieren konnte. Zu der Arbeit von K. E i t e r ist kein Versuchsteil gegeben, auch sind die von ihm in Betracht gezogenen Reaktionen nicht be-

weisend, so daß sie hier nicht weiter diskutiert werden sollen.

Nach Durchsicht der beiden Arbeiten konnten wir uns jedenfalls kein Bild über die Einwirkung von Anthranilsäure auf Brenztraubensäure machen. Wir haben uns daher eingehender mit der Reaktion befaßt, vor allem auch mit dem Ziel, Zwischenstufen zu isolieren, und im Hinblick auf eine mögliche Bildung von Brenzweinsäure.

Die Umsetzung von Anthranilsäure mit Brenztraubensäure bei 20° führte nach kurzer Reaktionszeit zu einem Zwischenprodukt. Diese nicht stabile Verbindung hat die Zusammensetzung $C_{10}H_9NO_4$ (XIa) und ist also durch Kondensation von Anthranilsäure und Brenztraubensäure im Molverhältnis 1:1 unter Abspaltung von ein Mol Wasser entstanden. Um die Konstitution zu sichern, wurde die labile Substanz verestert. Der Ester, welcher auch aus Brenztraubensäuremethylester und Anthranilsäure erhalten wurde, enthält eine Methoxyl-Gruppe. Die zweite Carboxyl-Gruppe liegt in einer Laktonbindung vor, die mit n/10 Natronlauge so leicht geöffnet wird, daß sich die Verbindung wie eine Säure titriert. Das IR-Spektrum hat die NH-Bande bei 3268 cm^{-1} .

Die Konstitution dieser Zwischenstufe konnte durch das Verhalten des Esters gegenüber Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung festgelegt werden. Der Ester liefert augenblicklich ein



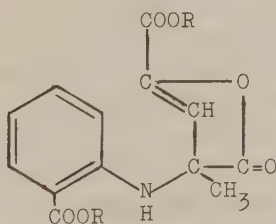
XIa : R = H

XIb : R = CH_3

Mol Phenylhydrazon des Brenztraubensäuremethylesters. Ganz analog reagiert die Substanz mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung nach R. L. S h r i n e r (15). Das zweite Bruchstück, ein Mol Anthranilsäure, wurde als Hydrochlorid durch Behandeln mit ätherischer Salzsäure isoliert. Die angegebenen Befunde

lassen für den Ester $C_{11}H_{11}NO_4$ nur die Konstitution XIb zu, in der ein Anilhydrat des Brenztraubensäureesters mit der Carboxyl-Gruppe der Anthranilsäure zu einem Laktone reagiert hat. Eine leichte Öffnung derartiger Laktone von α -Ketosäuren-Anilhydraten hat F. Müller (3) bei der Verbindung VII (Seite 6) festgestellt. Auch in dieser Verbindung wird der Laktoneering während der Titration mit n/10 Natronlauge bei Raumtemperatur gespalten, wenn auch langsamer als der in Verbindung XIb vorliegende. Die Vorstufe $C_{10}H_9NO_4$ (XIa) ist somit ein Anilhydrat der Brenztraubensäure, das hier durch Laktonebildung abgefangen wurde.

Läßt man das Laktone des Anilhydrates XIa in Äthanol bei Raumtemperatur einige Tage stehen, so geht es in eine nun stabile Verbindung $C_{13}H_{11}NO_6$ über, die formal aus zwei Mol Brenztraubensäure und ein Mol Anthranilsäure unter Abspaltung von zwei Mol Wasser entstanden ist. Die Verbindung $C_{13}H_{11}NO_6$ hat auf Grund der im folgenden besprochenen Reaktionen und Umformungen die Konstitution XIIa.



XIIa : R = H

XIIb : R = CH₃

Auch diese Verbindung besitzt eine Laktone-Gruppierung, die sich bei der Titration normal verhält und erst in der Hitze geöffnet wird. Außerdem enthält sie zwei Carboxyl-Gruppen, wie durch Umsetzung der Verbindung mit Diazomethan zu einem Dimethylester $C_{15}H_{15}NO_6$ festgestellt wurde. Die folgenden Reaktionen zeigen, daß dieser Dimethylester eine analoge Struktur XIIb hat, wie wir sie auch bei anderen Kondensationsprodukten

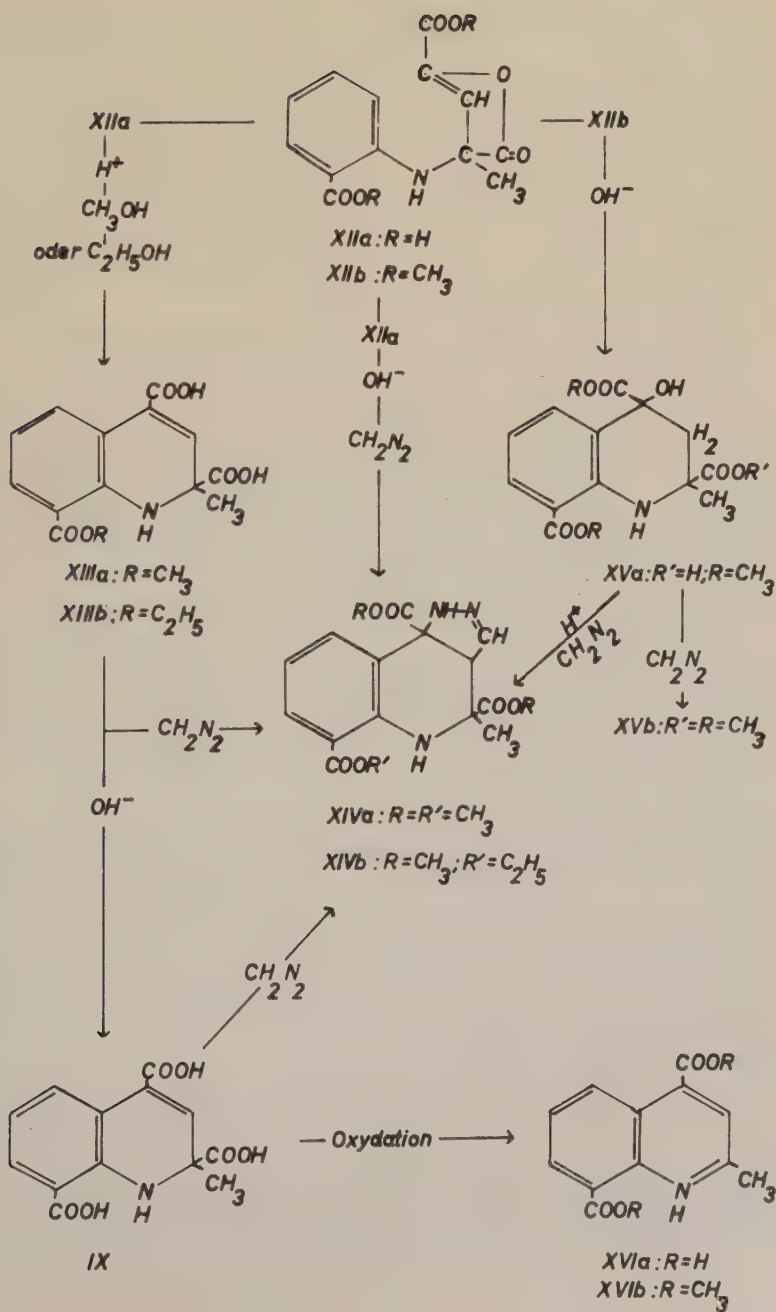
von Brenztraubensäure mit primären aromatischen Aminen angetroffen haben. Die in der Verbindung XIIb angenommene Doppelbindung ließ sich durch katalytische Hydrierung nachweisen. Das IR-Spektrum zeigt die NH-Bande bei 3300 cm^{-1} und eine charakteristische Doppelbande für ungesättigte 5-Ring-Laktone bei 1786 cm^{-1} (16).

Im Gegensatz zu analogen Zwischenprodukten, die z.B. aus Brenztraubensäure und p-Anisidin (3) erhalten wurden, ist das Zwischenprodukt XIIa auffallend stabil. Auch durch längeres Kochen in Äthanol wird die Verbindung XIIa nicht verändert. Erst unter der katalytischen Einwirkung von H^+ - oder OH^- - Ionen geht das Enol-lakton XIIa sowie dessen Ester XIIb Kondensation zur Dihydro-chinolin-tricarbonsäure bzw. zum Dimethylester dieser Säure ein, wie unten bewiesen wird. Um diese Reaktionen beschreiben zu können, seien die Konstitutionsformeln im Schema auf Seite 13 vorweggenommen.

Erhitzt man die Enol-lakton-dicarbonsäure XIIa in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Säuren, so wird eine Dihydro-chinolin-tricarbonsäure der Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (XIIb) erhalten, in der - unter den Versuchsbedingungen - eine Carboxyl-Gruppe verestert worden ist. Wir können nicht mit Sicherheit entscheiden, welche der Carboxyl-Gruppen als Ester vorliegt, glauben aber mit Vorbehalt sagen zu können, daß es die Carboxyl-Gruppe in 8-Stellung ist. So werden z.B. die Chinolincarbonsäure-4 (IIIa; Seite 3) bzw. die Säure XVa, die eine Carboxyl-Gruppe in 2-Stellung enthält, unter den gleichen Versuchsbedingungen nicht verestert.

Aus dem Mono-äthylester $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (XIIb) wird mit Diazomethan ein Monoäthyl-dimethylester der Zusammensetzung $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ (XIVb) gewonnen, der auf Grund der Summenformel ein Mol Diazomethan angelagert hat, eine Reaktion, die weiter unten besprochen wird. Der Ester $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ hat im IR-Spektrum eine NH-Bande bei 3344 cm^{-1} .

Der Mono-äthylester XIIb liefert bei der Verseifung eine Dihydro-chinolin-tricarbonsäure der Zusammensetzung $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$. Diese hat - wie vorweggenommen sei - die Konstitution IX. Nach dieser angenommenen Konstitution hat die Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ eine Doppelbindung. Diese wurde durch



katalytische Hydrierung nachgewiesen.

Bei der Umsetzung der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) mit Diazomethan wird - ebenso wie beim Mono-äthylester $C_{15}H_{15}NO_6$ (XIIIb) - ein Mol Diazomethan an die Doppelbindung addiert; es wurde ein Trimethylester der Zusammensetzung $C_{17}H_{19}N_3O_6$ (XIVa) isoliert. Die Anlagerung von Diazomethan an die Doppelbindung der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX nehmen wir in Analogie zu der bei α,β -unge-sättigten Estern beschriebenen Addition an, für die K. v. A u w e r s (17) den Eintritt der CH_2 -Gruppe des Diazomethans an das β -Kohlenstoffatom bewiesen hat.

Eine Zwischenstufe auf dem Weg zur Dihydro-chinolin-tricarbonsäure - und zwar der um ein Mol Wasser reichere Tetrahydro-oxy-chinolin-tricarbonsäuredimethylester XVa - ließ sich isolieren, als der Dimethylester des Enol-laktons XIIb nur kurz in verdünnten Laugen gelöst und sofort angesäuert wurde. Die Konstitution dieser Verbindung ergibt sich aus folgenden Reaktionen: Die Verbindung XVa enthält noch die beiden Carbmethoxy-Gruppen des Ausgangsmaterials XIIb und eine Carb-oxy-Gruppe, die durch Aufspaltung des Laktonringes entstanden ist. Dieser Tetrahydro-oxy-chinolin-tricarbonsäuredimethyl-ester XVa, der keine Doppelbindung enthält, reagiert normal zum Trimethylester $C_{16}H_{19}NO_7$ (XVb). Die von der Konstitution XVb geforderte NH- und OH-Bande findet sich im IR-Spektrum bei 3344 cm^{-1} bzw. 3448 cm^{-1} .

Der Tetrahydro-oxy-chinolin-tricarbonsäuredimethylester XVa verliert beim Erhitzen in methanolischer Lösung bei Gegenwart von H^+ -Ionen ein Mol Wasser, wie es von Verbindungen dieser Konstitution zu erwarten ist (18). Das erhaltene Reaktionsprodukt hat die Eigenschaften einer Dihydro-chinolin-tricarbonsäure und wurde zur Identifizierung mit Diazomethan verestert. Dabei entstand der Chinolintricarbonsäure-trimethyl-ester $C_{17}H_{19}N_3O_6$ (XIVa).

Bei den bisher besprochenen Reaktionen wurde die Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX über isolierte und charakterisierte Zwischenstufen dargestellt. Sie wird auch direkt aus der Enol-lakton-dicarbonsäure XIIa erhalten, wenn man OH^- -Ionen längere Zeit einwirken läßt. Die gebildete Dihydro-chinolin-

tricarbonsäure IX wurde zur Identifizierung mit Diazomethan umgesetzt, wobei wieder der Trimethylester $C_{17}H_{19}N_3O_6$ (XIVa) isoliert wurde.

Die vorstehend beschriebenen Reaktionen geben noch keinen Beweis für die Konstitution der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) und erlauben keine Entscheidung, ob die von E u l e r oder E i t e r angenommene Konstitution IX bzw. X zutrifft. Der Konstitutionsbeweis wurde durch Dehydrierung der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) erbracht.

Bei der Einwirkung von zwei Äquivalenten Kaliumpermanganat auf die Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) bei Raumtemperatur wird in glatter Reaktion eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{12}H_9NO_4$ erhalten. Auf Grund der Summenformel, der Eigenschaften und des UV-Spektrums lag in dieser Verbindung eine Chinolin-dicarbonsäure vor.

Es sei noch erwähnt, daß die Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX auch bei Luftzutritt und Lichteinwirkung (in alkoholischer Lösung) CO_2 und H_2 verliert. Unter diesen Reaktionsbedingungen bildete sich eine gelb-grüne Substanz, die E u l e r ebenfalls in den Händen hatte, aber nicht weiter untersuchte. Diese gelb-grüne Substanz hat die Eigenschaften der Chinolin-dicarbonsäure XVIa. Beim Versuch die Säure mit Diazomethan in ätherischer Suspension als Ester zu identifizieren, wurde ein Mono-methylester der Zusammensetzung $C_{13}H_{11}NO_4$ gefaßt, der infolge seiner Schwerlöslichkeit in Äther ausfällt. Erst in methanolischer Lösung erhält man mit Diazomethan den Chinolin-dicarbonsäure-dimethylester $C_{14}H_{13}NO_4$ (XVIb).

Zur Sicherstellung der Konstitution des Oxydationsproduktes $C_{12}H_9NO_4$ bzw. seines Esters $C_{14}H_{13}NO_4$ haben wir die 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 (XVIa) und ihren Dimethylester XVIb, die in der Literatur nicht beschrieben sind, synthetisiert. Die Säure wurde nach der Methode von W. P f i t z i n g e r (19) aus Isatin-carbonsäure-7 und Aceton dargestellt.

Die bei den Oxydationen der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX erhaltene Chinolin-dicarbonsäure bzw. deren Dimethylester erwiesen sich mit der synthetisierten 2-Methyl-chinolin-

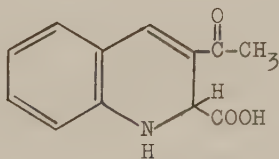
dicarbonsäure-4,8 bzw. deren Dimethylester als identisch.

Durch den glatten Verlauf der Oxydation der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) ist die von E i t e r für diese Verbindung angenommene Konstitution eines Indol-Derivates X (Seite 9) auszuschließen.

Auffallend ist, daß die Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX - entgegen den bei anderen Dihydro-chinolin-carbonsäuren gemachten Beobachtungen - so stabil ist. Vermutlich wirkt eine Mesomeriebeziehung der Abspaltung von Kohlendioxyd entgegen. Erst wenn der Wasserstoff durch ein Oxydationsmittel anionisch abgelöst wird, tritt Decarboxylierung ein.

Bei Durchsicht der Literatur fanden wir eine Dihydro-chinolin-carbonsäure, die in gewisser Beziehung mit der Säure IX vergleichbar ist.

Diese von K. E i n h o r n (21) dargestellte Verbindung besitzt nach R. B. W o o d w a r d u. Mitarb. (22) die Konstitution einer 3-Acetyl-1,2-dihydro-chinolin-carbonsäure-2 (XVII).

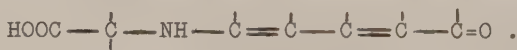


XVII

Während unsere Säure IX das System

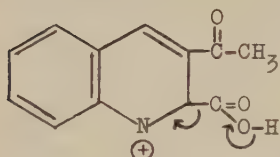


besitzt, enthält die Säure XVII das vinyloge System

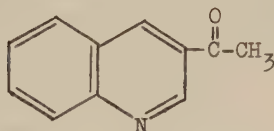


Auch W o o d w a r d u. Mitarb. konnten diese Dihydro-chinolin-carbonsäure XVII erst durch Einwirkung von Oxydationsmitteln, wie wässrige Kaliumpermanganat-Lösung oder Luft

unter Decarboxylierung in die aromatische Verbindung XVIII



XVIIa



XVIII

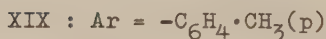
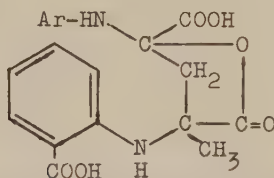
überführen, wobei die Autoren den Reaktionsverlauf über die Zwischenstufe XVIIa annehmen (vgl. R. T. A r n o l d u. Mitarb. (23) und B. R. B r o w n (9)).

Die besprochenen Reaktionen der Brenztraubensäure mit Anthranilsäure führten nicht zu Brenzweinsäure-Derivaten. Das bei diesen Reaktionen als Zwischenprodukt isolierte Enol-lakton XIIa kondensierte nur zu Chinolincarbonsäure-Derivaten. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von F. M ü l l e r (3), wonach Enol-lakton-Derivate nicht mehr in Brenzweinsäure-Derivate übergehen können. Bei den bisher untersuchten Reaktionen der Brenztraubensäure mit primären aromatischen Aminen wurden Brenzweinsäure-Derivate nur aus Anilhydraten erhalten.

Wir haben daher versucht verschiedene Basen an das Enol-lakton XIIa anzulagern, um so zu Anilhydraten - analog dem Zwischenprodukt VII (Seite 6) - zu gelangen. Eine Anlagerung von Anthranilsäure gelang weder in der Kälte noch in der Hitze.

Wohl reagiert p-Toluidin mit dem Enol-lakton XIIa in alkoholischer Lösung bei Raumtemperatur. Es wurde eine Verbindung mit Zers.P. 159° erhalten, die instabil ist und nicht analysiert werden konnte. Die instabile Verbindung verhält sich bei der Titration - entsprechend den wiederholt gemachten Erfahrungen (3;16) - wie das Lakton eines Anilhydrates. Sie unterscheidet sich vom Enol-lakton XIIa dadurch, daß bei der Titration mit n/10 Natronlauge kein Endpunkt zu erkennen ist; der Laktonring wird schon bei Titration in der Kälte

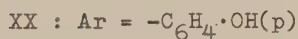
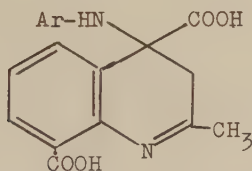
allmählich geöffnet. Bei Einwirkung von Diazomethan spaltet die instabile Verbindung, wie alle derartigen Substanzen (16), p-Toluidin ab; es wird der Enol-lakton-dimethylester XIIb gebildet. Auf Grund dieser Befunde kommt der instabilen Verbindung die Konstitution XIX zu.



Andersartig verläuft die Umsetzung von p-Aminophenol mit der Enol-lakton-dicarbonsäure XIIa. Hier wurde zunächst ein Stoff vom Zers.P. 70° erhalten, der sich nicht ohne Veränderung umkristallisieren ließ. Beim Kochen in Äthanol bildete sich - unter Aufhellen der von Oxydationsprodukten des p-Aminophenols dunkelbraun gefärbten Lösung - eine amphotere Verbindung der Zusammensetzung $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Diese Verbindung ist formal aus ein Mol Enol-lakton-dicarbonsäure XIIa und ein Mol p-Aminophenol unter Abspaltung von CO_2 und H_2 entstanden. Die Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ enthält auf Grund der Titration zwei Carboxyl-Gruppen. Sie geht beim kurzen Erwärmen mit verdünnten Säuren oder Basen unter Abspaltung von p-Aminophenol in die 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 (XVIa) über. Ebenso verliert die Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ bei der Umsetzung, mit Diazomethan p-Aminophenol und es bildet sich der Dimethylester der 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 (XVIb). - Offenbar haben in diesem Versuch Oxydationsprodukte des p-Aminophenols die Dehydrierung übernommen, die wir bei der Verbindung IX erst mit Kaliumpermanganat erreichen konnten.

Es war nicht zu entscheiden, ob in der Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$

ein Salz der 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 oder eine 3,4-Dihydro-chinolin-dicarbonsäure der Konstitution XX vor-



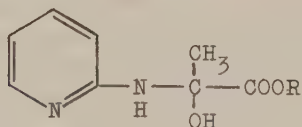
liegt. Allerdings spricht die Tatsache, daß bisher noch kein derartiges Salz von Chinolin-dicarbonsäuren isoliert wurde, mehr für die Konstitution XX.

Reaktion von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin

Im Hinblick auf die Reaktion von Brenztraubensäure mit Thiamin hatte H. H a m m e l (2) in einem kurzen Vorversuch 2-Aminopyridin mit Brenztraubensäure in ätherischer Lösung bei 0° umgesetzt und hierbei eine Verbindung der Zusammensetzung $C_8H_{10}N_2O_3$ isoliert. Diese Verbindung ist sehr stabil; sie wird auch durch längeres Kochen in Alkohol nicht verändert und zersetzt sich erst beim Schmelzpunkt (125°). Damit steht das Verhalten der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ im Gegensatz zu den bisher untersuchten Reaktionen von Brenztraubensäure mit primären aromatischen Aminen - mit Ausnahme der Anthranilsäure (vgl. Seite 8). Wir haben daher die von H. H a m m e l (2) begonnenen Untersuchungen wieder aufgegriffen.

Im IR-Spektrum der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ weist eine OH-Absorption im Bereich von $2500 - 2700\text{ cm}^{-1}$ und eine C=O-Valenzschwingung bei 1690 cm^{-1} auf das Vorliegen einer Carboxyl-Gruppe hin. Weiterhin tritt eine NH-Valenzschwingung bei 3390 cm^{-1} und eine OH-Valenzschwingung bei 3150 cm^{-1} auf.

Die Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ ist formal aus ein Mol Brenztraubensäure und ein Mol 2-Aminopyridin entstanden. Es war zunächst zu prüfen, ob in der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ ein Salz von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin, ein Anilhydrat XXIIa



XXIIa : R = H

XXIIb : R = CH_3

oder etwa ein Kondensationsprodukt der Brenztraubensäure vorlag. Die letztere Möglichkeit wurde durch die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz ausgeschlossen, wobei das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure entstand.

Um einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, ob in der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ ein Salz oder das Anilhydrat XXIa vorlag, wurde die Umsetzung von 2-Aminopyridin mit Brenztraubensäuremethylester - unter den gleichen Versuchsbedingungen wie oben - untersucht. Bei dieser Umsetzung wurde eine Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_{12}N_2O_3$ isoliert, in der also auch Brenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin ohne Abspaltung von Wasser reagiert hat. Auch bei Umsetzung des Brenztraubensäuremethylesters mit 2-Aminopyridin trat keine Aldolkondensation ein. Die Verbindung $C_9H_{12}N_2O_3$ liefert mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Brenztraubensäuremethylesters; Phenylhydrazin reagiert erst in saurer Lösung nach längerem Stehen zum Phenylhydrazon des Brenztraubensäuremethylesters.

Die Summenformel und die erwähnten Eigenschaften lassen für die Verbindung $C_9H_{12}N_2O_3$ nur die Konstitution eines Anilhydrates XXIb zu. Auf Grund dieser Befunde ist es wahrscheinlich, daß auch die freie Brenztraubensäure unter Bildung des Anilhydrates XXIa mit 2-Aminopyridin reagiert.

Um den Ester $C_9H_{12}N_2O_3$ (XXIb) auch über das Anilhydrat $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) zu erhalten, wurde dieses in ätherischer Suspension unter Zusatz von einigen ccm Methanol mit Diazomethan zur Reaktion gebracht. Dabei wurde aber nicht der Ester XXIb gebildet, sondern es schied sich nach mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur farblose Kristalle ab, deren Analyse die Zusammensetzung $C_9H_{10}N_2O_2$ ergab. Diese Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ ist aus dem Anilhydrat $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) formal durch Aufnahme einer CH_2 -Gruppe und Abspaltung von ein Mol Wasser entstanden.

Bei der Reaktion des Anilhydrates $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) mit Diazomethan läßt sich eine Zwischenstufe isolieren, wenn man wenige Minuten nach beendeter Diazomethanzugabe das Reaktionsgemisch mit Äther verdünnt. Es fällt dann eine Verbindung mit Zers. P. 142° aus. Dieses labile Zwischenprodukt hat die ungefähre Zusammensetzung $C_9H_{10}N_4O_2$ und enthält zwei Stickstoffatome mehr als das endgültige Reaktionsprodukt $C_9H_{10}N_2O_2$; sie ist formal durch Addition von Diazomethan und Abspaltung von Wasser aus der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa)

entstanden. Das Zwischenprodukt reagiert nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Bei längerem Stehen in ätherischer Suspension geht die instabile Verbindung unter Abspaltung von Stickstoff in die Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ über.

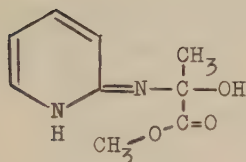
Zur Konstitution der Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ ist folgendes zu sagen: Die Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ enthält keine Methoxyl-Gruppe. Sie reagiert nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Das IR-Spektrum weist eine OH-Valenzschwingung bei 3215 cm^{-1} auf. Die Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ hat basische Eigenschaften. Sie bildet nach kurzem Stehen mit alkoholischer Schwefelsäure ein Salz $C_9H_{10}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$, aus dem die freie Base zurückgehalten werden kann. In der Hitze verbraucht die Substanz $C_9H_{10}N_2O_2$ keine Natronlauge, so daß die ursprünglich vorliegende Carboxyl-Gruppe in eine Säureamid-Gruppe übergegangen sein muß. Dies gibt sich auch im IR-Spektrum durch das Auftreten einer Bande bei 1719 cm^{-1} zu erkennen.

Wird die Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ über ihren Zers.P. erhitzt, so bildet sich unter Abspaltung von ein Mol Wasser eine Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_8N_2O$. Das IR-Spektrum des Brenzproduktes weist zum Unterschied vom IR-Spektrum der Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ keine OH-Valenzschwingung auf, wodurch die Wasserabspaltung belegt wird. Außerdem ist eine neue scharfe Bande bei 1660 cm^{-1} vorhanden. Bei der Brenzreaktion ist keine Kondensation eingetreten, wie eine Mol.-Gew. Bestimmung zeigt; das Mol.-Gew. wurde tiefer gefunden als der Summenformel $C_9H_8N_2O$ entspricht. Auch das Brenzprodukt reagiert nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Es wird von Kaliumpermanganat bei Raumtemperatur rasch oxydiert; dagegen konnte in Eisessig keine Addition von Brom beobachtet werden.

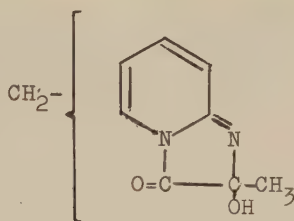
Unter Berücksichtigung der besprochenen Befunde nehmen wir folgenden Reaktionsverlauf für die Entstehung der Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ an:

Das Anilhydrat $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) reagiert mit Diazomethan zum Methylester XXIIb. Der nicht isolierte Methylester XXIIb könnte nun in einer intramolekularen Folgereaktion - aus der tautomeren Form XXII heraus - unter Abspaltung von Methanol

ein cyclisches Säureamid der Konstitution XXIII bilden.

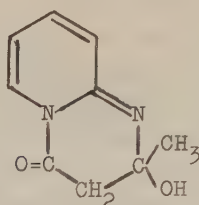


XXII



XXIII

Eine ähnlich verlaufende Säureamid-Bildung - jedoch unter anderen Versuchsbedingungen - wurde von G. B. C r i p p a u. Mitarb. (24) bei der Umsetzung von 2-Aminopyridin mit

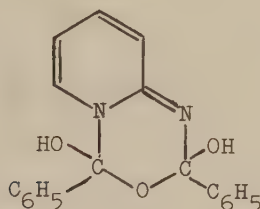


XXIV

Acetessigester beobachtet, die zur Verbindung XXIV führt.

Es blieb nun die Frage zu klären, an welcher Stelle der Verbindung C₉H₁₀N₂O₂ (XXIII) sich die Methyl-Gruppe befindet, die mit Diazomethan in das Molekül eingetreten ist, und die nach der Analyse nicht in einer Methoxyl-Gruppe vorliegt. Diese C-Methylierung kann im heterocyclischen Ring oder aber im Brenztraubensäure-Rest stattgefunden haben. Um dieser Frage näher zu kommen, wurde eine Verbindung der Einwirkung von Diazomethan unterworfen, die nach Ss. J. L u r j e (25) die

Konstitution XXV besitzt, und die somit unserer Verbindung



XXV

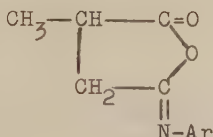
XXIII nahe steht. Der russische Autor hat die Verbindung XXV durch Umsetzung von 2-Aminopyridin mit Benzoylchlorid erhalten. Die Konstitution ist allerdings - nach unserer Ansicht - nicht gesichert. Als wir Diazomethan auf diese Verbindung einwirken ließen, stellten wir fest, daß keine Reaktion stattfindet. Während ein positiver Befund einen Anhaltspunkt gegeben hätte, trägt der negative Befund nicht zur Klärung bei.

Um die Stellung der Methyl-Gruppe festzulegen, wurde versucht die Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ (XXIII) durch 1/2-stdg. Erhitzen mit 4n-methanolischer Kalilauge in ihre Bestandteile zu spalten. Unter den angewandten Versuchsbedingungen wurde keine Spaltung erreicht; es wurde bei der Aufarbeitung weder ein basischer Anteil noch eine Ketosäure angetroffen. Das Reaktionsprodukt war ein gelb-braun gefärbtes Öl, das nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Beim Versuch das Öl durch Destillation zu reinigen (i. Vak. bei 180° Außentemperatur), wurden Kristalle vom Zers. P. 285° gebildet, die sich nach Analyse und Mischschmpt. mit dem oben beschriebenen Brenzprodukt $C_9H_8N_2O$ als identisch erwiesen.

Man wird daher in weiteren Versuchen durch geeignete Abbaureaktionen feststellen müssen, an welcher Stelle des Moleküls die Methylierungs-Reaktion erfolgt.

Reaktion von α -Ketoglutarsäure mit p-Anisidin

Nach dem auf Seite 6 diskutierten Mechanismus der Brenzweinsäure-Bildung ist bei dieser Reaktion ein Zwischenprodukt XXVI zu vermuten, das mit einem weiteren Mol Base zum



XXVI

Diamid reagieren könnte. Diese Überlegung - in Verbindung mit Beobachtungen, die R. H e i s s (26) bei Laktone von Anilhydraten gemacht hat - veranlaßte uns, die Reaktion von α -Ketoglutarsäure mit primären aromatischen Aminen zu untersuchen.

Die α -Ketoglutarsäure enthält in der cyclo-tautomeren Form



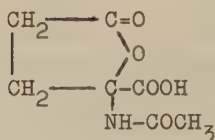
ein laktonisiertes Keton-hydrat.

Es sollte untersucht werden, ob α -Ketoglutarsäure durch Umsetzung mit Aminen sich in ein Halbamid überführen läßt. Diese Reaktion wäre für die Herstellung von Halbpeptiden von Interesse, die sonst nur auf Umwegen erhalten werden können.

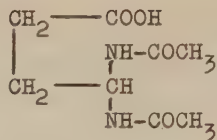
In der Literatur sind nur wenige Reaktionen der α -Ketoglutarsäure mit Aminen beschrieben. G. H a h n u. Mitarb. (27) erhielten aus einem Phenyläthylamin-Derivat und α -Ketoglutarsäure bei 100° in stark saurer Lösung eine Chinolincarbonsäure.

D. S h e m i n u. Mitarb. (28) brachten Acetamid und α -Ketoglutarsäure bei 70° (15 Torr) zur Reaktion und isolierten

ein laktonisiertes Anilhydrat XXVII, das bei höheren Tempera-



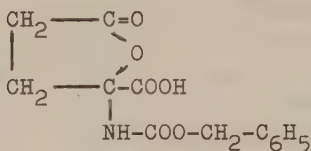
XXVII



XXVIII

turen CO_2 abspaltet, wobei die Verbindung XXVIII entsteht.

A. E. M a r t e l l u. Mitarb. (29) setzten ebenfalls ein acyliertes Amin, das Benzylcarbamat, mit α -Ketoglutar säure bei 80° (15 Torr) um und erhielten das Lakton XXIX. Dieses reagier-



XXIX

te unter den Reaktionsbedingungen nicht mehr mit einem zweiten Mol Benzylcarbamat; durch Kochen der wässrigen Lösung wird das Lakton XXIX in die Ausgangskomponenten gespalten.

Wir haben zunächst α -Ketoglutar säure und p-Anisidin in alkoholischer Lösung im Molverhältnis 1:3 sowohl bei -15° als auch bei Raumtemperatur umgesetzt. In beiden Fällen schied sich alsbald ein Stoff der Zusammensetzung $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ vom Zers.P. 91° ab. Der gleiche Stoff wird auch bei Durchführung der Reaktion in wässriger Suspension erhalten.

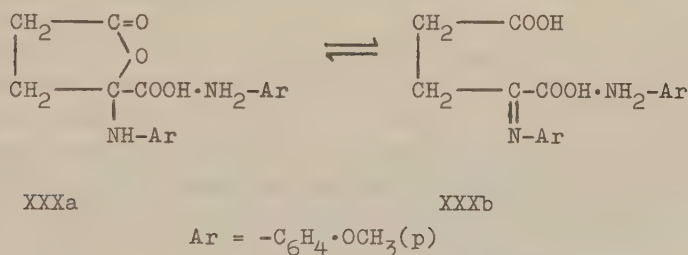
Die Substanz $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ ist formal aus ein Mol α -Ketoglutar säure und zwei Mol p-Anisidin unter Abspaltung von ein Mol Wasser entstanden. Aufschluß über die Konstitution dieser Verbindung gaben nachstehende Reaktionen.

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin erhält man das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der α -Ketoglutar säure; verdünnte Schwefelsäure spaltet die Verbindung in p-Anisidin und α -Ketoglutar-

säure. Die Umsetzung der Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ mit Diazomethan führt nach der sauren Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zu α -Ketoglutar säure-dimethylester und zwei Mol p-Anisidin. Die Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ hat saure Eigenschaften und verbraucht bei Raumtemperatur zwei Äquivalente n/10 Natronlauge.

Die Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ verhält sich damit wie die früher beschriebenen (Seite 6, 10 und 18) laktonisierten Anilhydrate VII, XI und XIX.

Auf Grund der Befunde kommt für die Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$

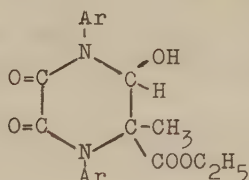


nur die Konstitution XXXa bzw. deren oxo-cyclo-tautomere Form XXXb in Betracht.

Erhitzt man die Substanz $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (XXXa) in alkoholischer Lösung wenige Minuten zum Sieden, so erfolgt Umwandlung in eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$, die sich bei 163° zersetzt und die sich in ihren Eigenschaften von der Verbindung XXXa unterscheidet.

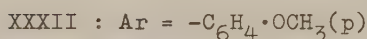
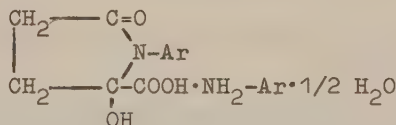
Die Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ reagiert nicht mehr mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Bei Umsetzung mit Diazomethan wird nicht der α -Ketoglutar säure-dimethylester, sondern eine weiter unten beschriebene Verbindung $C_{13}H_{13}NO_4$ erhalten. Im IR-Spektrum deutet eine scharfe Bande bei 1710 cm^{-1} auf das Vorliegen einer γ -Laktam-Struktur hin. Die Substanz $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ hat saure Eigenschaften. Bei der Titration wird ein Äquiv.-Gew. gefunden, das um etwa 15 % tiefer liegt, als sich für eine Carboxyl-Gruppe berechnet. Zur Erklärung dieser Abweichung darf man Befunde heranziehen, die an dem acylierten Anilhydrat XXXI gemacht wurden. Dieses zeigt nach K. M a r -

t i n (30) und L. S c h i e n e r (31) ein ähnliches Ver-



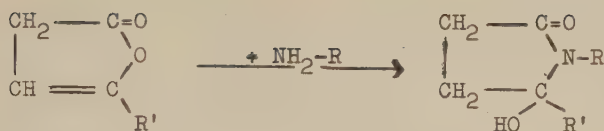
halten gegenüber verdünnten Laugen. Es löst sich in verdünnter Natronlauge und wird mit verdünnten Säuren unverändert ausgefällt. Bei der Titration mit n/10 Natronlauge verbraucht die Verbindung XXXI in der Kälte etwa 1/10 Äquivalent Lauge.

Wir geben auf Grund obiger Befunde, und der weiter unten beschriebenen, der Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ unter Vorbehalt



die Struktur eines Hydroxy-Laktams XXXII.

Auch die zu unserer Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ in naher Beziehung stehenden Hydroxy-laktam-Derivate, die E. W a l t o n (32) untersucht hat, besitzen saure Eigenschaften. E. W a l t o n erhielt diese Hydroxy-Laktame der allgemeinen Konstitution XXXIII in glatter Reaktion aus α, β -ungesättigten Laktone und aromatischen oder aliphatischen Aminen. Der Angriff der Base auf die Carbonyl-Gruppe des Laktone erfolgt hier analog dem ersten Reaktionsweg unseres Schemas auf Seite 7.

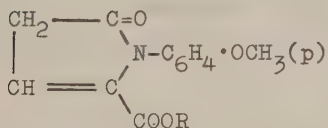


XXXIII : R und R' =
Alkyl- oder Aryl-

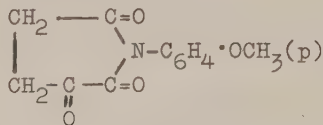
Die Hydroxyl-Gruppe der Hydroxy-Laktame hat nach W a l -
t o n saure Eigenschaften. Mit alkoholischer Natronlauge
werden Natriumsalze gebildet, die bei der Hydrolyse unverän-
dertes Ausgangsmaterial liefern. Bei Einwirkung von Acetyl-
chlorid wird aus den Hydroxy-Laktamen XXXIII Wasser abge-
spalten.

Die Umsetzung der Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ mit Diazo-
methan führt zu einem Ester der Zusammensetzung $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$,
der formal unter Abspaltung von ein Mol p-Anisidin und von
eineinhalb Mol Wasser unter Einführung einer CH_2 -Gruppe ent-
standen ist. Die neutrale Verbindung enthält zwei Methoxyl-
Gruppen und reagiert nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin;
Brom-Eisessig-Lösung wird entfärbt. Das IR-Spektrum hat eine
Bande bei 1724 cm^{-1} , die auf einen α, β -ungesättigten Ester
hinweist (33); NH- oder OH-Banden sind im Spektrum nicht vor-
handen.

Auf Grund der erwähnten Befunde nehmen wir für den Ester
 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ die Konstitution XXXIVa an.



XXXIVa : R = CH_3
XXXIVb : R = H



XXXV

Der Ester $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (XXXIVa) geht beim Kochen mit verdün-
nter methanolischer Schwefelsäure in eine Substanz der Zusam-

mensetzung $C_{12}H_{11}NO_4$ über. Die Verbindung $C_{12}H_{11}NO_4$ ist aus dem Ester $C_{13}H_{13}NO_4$ (XXXIVa) formal durch Verseifung einer Ester-Gruppe entstanden. Es kann aber keine freie Carboxyl-Gruppe vorliegen, da das Verseifungsprodukt nicht mehr mit Diazomethan reagiert. Damit wird eine Verbindung der Konstitution XXXIVb ausgeschlossen. Wohl löst sich die Verbindung $C_{12}H_{11}NO_4$ bei Raumtemperatur in 2n-Natronlauge. Von den vier vorhandenen Sauerstoffatomen liegt eines in der Methoxyl-Gruppe des p-Anisidins fest. Das Vorliegen einer Verbindung XXXV, die eine Carbonyl-Gruppe und eine Säureamid-Gruppierung hätte, ist auszuschließen, da keine Carbonylfunktion nachzuweisen ist, und da diese Konstitution das Verhalten gegenüber Natronlauge nicht erklären würde. Wie beim Ester $C_{13}H_{13}NO_4$ (XXXIVa) tritt im IR-Spektrum der Verbindung $C_{12}H_{11}NO_4$ keine NH-Bande auf.

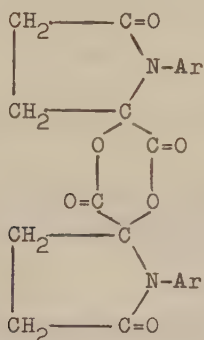
Die neutrale Verbindung $C_{12}H_{11}NO_4$ wird auch erhalten, wenn man das Hydroxy-laktam-Derivat $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ (XXXII) - der Vorstufe des Esters XXXIVa - mit verdünnter methanolischer Schwefelsäure kocht.

Einen Anhaltspunkt für die Konstitution der Verbindung $C_{12}H_{11}NO_4$ erhält man durch den Verlauf der Titration mit n/10 Natronlauge. Bei Raumtemperatur verbraucht die Substanz nur langsam Base und man findet ein Äquiv.-Gew. von etwa 500. Wird die Substanz mit vorgelegter n/10 Natronlauge erhitzt und bei Raumtemperatur mit n/10 Salzsäure zurücktitriert, so errechnet sich ein Äquiv.-Gew. von etwa 250.

Dieses Verhalten weist auf das Vorliegen eines dimeren Produktes der Zusammensetzung $C_{24}H_{22}N_2O_8$ hin, für das wir unter Berücksichtigung der funktionellen Gruppen die Konstitution XXXVI eines "Laktid-Derivates" in Betracht ziehen.

Die Konstitution XXXVI (Seite 31) - die wir nur mit Vorbehalt wiedergeben - würde das Verhalten bei der Titration gut erklären, das für diese Verbindungsklasse charakteristisch ist. R. E d e r u. Mitarb. (34) fanden z.B., daß die Titration des Milchsäure-laktids bei Raumtemperatur sehr langsam verläuft und daß ein scharfer Endpunkt schwierig

festzustellen ist; es wurde nur eine Laktid-Gruppe geöffnet und neutralisiert. Wurde das Laktid nun mit überschüssiger



Natronlauge erhitzt, so entsprach das gefundene Äquiv.-Gew. - nach der Rücktitration mit Salzsäure - zwei Carboxyl-Gruppen.

Das IR-Spektrum der Verbindung XXXVI schließt die Konstitution eines "Laktides" nicht aus, jedoch liegt zu wenig spektroskopisches Untersuchungsmaterial vor, um an Hand des Spektrums eine Entscheidung zu Gunsten der Konstitution XXXVI treffen zu können.

Jedenfalls zeigen die durchgeführten Reaktionen, daß α -Keto-glutar-säure unter den angewandten milden Bedingungen zu Amiden reagiert. Es bleibt abzuwarten, wie sich die aufgefundenen acylierten Anilhydrate bei weiteren Umformungen verhalten.

EXPERIMENTELLER TEIL
=====

A. Reaktion von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol

I. Darstellung und Konstitution des

N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidins $C_{17}H_{18}N_2O_4$ (IVb)

1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol zum
N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidin $C_{17}H_{18}N_2O_4$ --

In einem 250 ccm Dreihalskolben, der mit einem Dreiarmaufsatz versehen war, wurde unter Rühren und Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung zu der Lösung von 2,55 g (0,02 Mol) p-Aminophenol in 160 ccm Äthanol die Lösung von 2 g (0,02 Mol) frisch destillierter Brenztraubensäure in 30 ccm Äthanol getropft. Der Dreiarmaufsatz trug einen Tropftrichter, einen Rührer, der durch einen Quecksilberverschluß lief, und ein Gasableitungsrohr. In einem Hals des Kolbens war ein Kältethermometer eingeführt, in dem anderen ein Einleitungsrohr, durch das während der ganzen Reaktion CO_2 -freier Stickstoff durch die Apparatur geleitet wurde. An das Gasableitungsrohr schloß sich eine leere Falle, eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure, ein Calciumchloridrohr, ein Natronkalkrohr, eine Falle, die mit groben Calciumchloridbrocken gefüllt war, und eine Waschflasche mit Bariumhydroxyd-Lösung an. Die Apparatur war mit einem Kaliumhydroxydrohr abgeschlossen.

Die Brenztraubensäure-Lösung wurde innerhalb von 20 Min. bei -17° bis -15° (Innentemp.) zugetropft. Dabei nahm die p-Aminophenol-Lösung eine orange Farbe an. Nach zwei Stdn. wurde die Kühlung entfernt, und die immer noch klare Lösung langsam auf Zimmertemperatur gebracht. Die Kohlendioxydentwicklung setzte bei -2° ein. Die Lösung begann sich nach etwa fünf Stdn. zu trüben, und ein rosa gefärbter, fein kristalliner Nie-

derschlag schied sich ab. Dieser wurde nach einer Versuchsdauer von etwa neun Stdn. abgesaugt. Die Substanz wurde mit Natriumbicarbonat-Lösung und Äthanol ausgewaschen und schmolz bei 210° - 212° (Zers.). Die Ausbeute betrug 2.0 g.

3.786 mg Subst.:	8.945 mg CO_2	1.964 mg H_2O
3.301 mg Subst.:	0.246 ccm N_2	(23° , 718 Torr)

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (314.3)

Ber.:	C	64.96	H	5.77	N	8.91
Gef.:	C	64.47	H	5.80	N	8.11

Die Substanz löst sich in Natriumcarbonat-Lösung, 2n Natronlauge und in verdünnter Schwefelsäure. Nach sofortigem Ansäuern der alkalischen Lösung fällt die Verbindung am Neutralpunkt unverändert wieder aus. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist die Substanz sehr schwer löslich; nur in Eisessig löst sie sich unter Zersetzung.

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz (15) reagiert die Substanz in saurer Lösung nicht.

Aus der Mutterlauge, die nach dem Abfiltrieren der amphoteren Substanz anfiel, schied sich nach mehrstündigem Stehen ein gelber, sandiger Niederschlag ab, dessen Rohschmp. über 300° lag (Ausbeute: 0.4 g). Außerdem wurde noch nach Einengen des Filtrates ein dunkelbrauner Stoff erhalten, aus dem durch Sublimation etwas unverändertes p-Aminophenol zurückgewonnen werden konnte.

Die gelbe Substanz ist in organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; sie ließ sich durch Umkristallisieren nicht reinigen. In Natriumbicarbonat-Lösung, in verdünnten Säuren und Laugen ist sie löslich. Zur Charakterisierung wurde die Verbindung mit Diazomethan verestert. Der erhaltene Ester konnte durch Mischschmp. mit dem unter A-II/2 beschriebenen 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäuremethylester-4 identifiziert werden. - Bei dem obigen Ansatz wurden im Natronkalkröhrchen 0.400 g CO_2 aufgefangen. Die gefundene Menge an CO_2 entspricht der Abspaltung von ein Mol CO_2 aus zwei Mol Brenztraubensäure.

Es haben sich bei der Reaktion 57.1 % der Verbindung $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ und 17.3 % 6-Oxy-2-methyl-chinolincarbonsäure-4

gebildet.

Gleichartig, wie im oben beschriebenen Versuch, verlief die Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol, als die Lösungsmittelmenge auf die Hälfte reduziert und mit einer Suspension von p-Aminophenol gearbeitet wurde. Die Ausbeuten bewegten sich in der gleichen Größenordnung.

In einem weiteren Versuch wurden, umgekehrt wie oben beschrieben, 0.02 Mol p-Aminophenol in 160 ccm Äthanol zu der Lösung von 0.02 Mol Brenztraubensäure in 30 ccm Äthanol innerhalb von eineinhalb Stdn. getropft. Es wurde auch hier die Verbindung $C_{17}H_{18}N_2O_4$ erhalten; allerdings in etwas schlechterer Ausbeute (37.1 %).

Die unter den gleichen Versuchsbedingungen durchgeführte Kondensation von 0.04 Mol Brenztraubensäure und 0.02 Mol p-Aminophenol führte nur zur 6-Oxy-2-metnyl-chinolin-carbonsäure-4 (Ausbeute: 2.5 g; 54.3 % d.Th.).

2.) Umsetzung des N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-halbamidins

IVb mit Diazomethan zum acylierten

Halbamidin $C_{19}H_{20}N_2O_3$ -(VI)

2 g der Verbindung $C_{17}H_{18}N_2O_4$, welche mit Natriumbicarbonat-Lösung digeriert und mit Äthanol ausgekocht worden war, wurden - in Äther suspendiert - mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt. Unter langsamer Stickstoffentwicklung ging die Substanz allmählich in Lösung. Erst nach zwei Tagen war die Umsetzung beendet. Nach Abziehen des Äthers i.Vak. verblieben 2 g (97 % d.Th.) einer Verbindung mit einem Rohschmp. 111° .

Die Substanz löst sich in verdünnter Schwefelsäure und fällt nach sofortiger Zugabe von 2n Natronlauge unverändert aus. Sie ist sehr gut löslich in Methanol, Äthanol und Äther, schwer löslich in Wasser.

Die Verbindung wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert, und die schwach grünlich schimmernden, sternchenförmigen Kristalle schmolzen bei 114° - 116° .

Ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon konnte nicht erhalten werden.

3.487 mg Subst.:	8.988 mg CO ₂	1.847 mg H ₂ O
3.334 mg Subst.:	0.270 ccm N ₂	(24 ⁰ ,717 Torr)
3.496 mg Subst.:	9.045 mg CO ₂	1.945 mg H ₂ O
3.130 mg Subst.:	0.247 ccm N ₂	(23 ⁰ ,718 Torr)

C₁₉H₂₀N₂O₃ (324.4)

Ber.:	C	70.35	H	6.21	N	8.64
Gef.:	C	70.34	H	5.92	N	8.78
	C	70.60	H	6.22	N	8.59

Methoxyl-Bestimmung:

4.234 mg Subst.:	6.186 mg AgJ
Ber. für 2 -OCH ₃ :	19.13
Gef. :	19.45

a) Saure Spaltung des acylierten Halbamidins VI zum
N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid IIb

1 g der Verbindung C₁₉H₂₀N₂O₃ wurde unter leichtem Erwärmen in 2 ccm verdünnte Schwefelsäure gelöst. Nach mehrstündigem Stehen schieden sich farblose kristalle vom Rohschmp. 92⁰ ab (Ausbeute: 0.6 g; 99 % d.Th.).

Die Substanz wurde aus Äthanol-Wasser in nadelförmigen Kristallen vom Schmp. 94⁰ erhalten. Sie löst sich gut in Methanol und Äthanol; in verdünnten Säuren ist sie unlöslich. In 2n Natronlauge löst sie sich nach längerem Erwärmen unter Veränderung.

Die Substanz stimmt in ihren Eigenschaften mit dem unter A-I/4 besprochenen N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid C₁₂H₁₃NO₃ überein. Der Mischschmp. ergab keine Depression.

3.) Überführung des N,N'-Dioxyphenyl-brenzweinsäure-
halbamidins $C_{17}H_{18}N_2O_4$ (IVb) in das
N-[4-Oxyphenyl]-brenzweinsäureimid $C_{11}H_{11}NO_3$ (IIa)

2 g der Verbindung $C_{17}H_{18}N_2O_4$, welche vorher mehrmals mit Natriumbicarbonat-Lösung digeriert und mit Äthanol ausgekocht worden war, um Spuren von Chinolincarbonensäure zu entfernen, wurden in 3 ccm verdünnte Schwefelsäure unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemperatur schieden sich 1.2 g (92 % d.Th.) farblose, nadelförmige, Kristalle mit Rohschmp. 226° ab. Aus dem schwefelsauren Filtrat wurden 0.7 g p-Aminophenol isoliert, was, auf die eingesetzte Menge $C_{17}H_{18}N_2O_4$ bezogen, einem Mol entspricht.

Die Reinigung der Substanz erfolgte durch Umkristallisieren aus Methanol-Äthanol; der Schmp. lag danach bei $227^\circ - 228^\circ$.

3.488 mg Subst.:	8.228 mg CO_2	1.650 mg H_2O
3.825 mg Subst.:	0.248 ccm N_2	(20° , 720 Torr)

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205.2)

Ber.:	C 64.38	H 5.41	N 6.83
Gef.:	C 64.37	H 5.29	N 7.15

Die Verbindung löst sich gut in 2n Natronlauge, Methanol, Äthanol, schwer in Wasser. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin trat keine Reaktion ein.

4.) Überführung des N-[4-Oxyphenyl]-brenzweinsäureimids IIa
in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid
 $C_{12}H_{13}NO_3$ (IIb)

2 g $C_{11}H_{11}NO_3$ (IIa) wurden in wenig Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Die Reaktion verlief sehr langsam und war nach zwei Tagen beendet. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur verblieb eine kristallisierte Substanz, die bei 92° schmolz. Die Verbindung

wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert, wobei farblose, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 94° erhalten wurden.

4.365 mg Subst.: 10.613 mg CO_2 2.294 mg H_2O
3.947 mg Subst.: 0.237 ccm N_2 (24° , 717 Torr)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219.2)

Ber.: C 65.74 H 5.97 N 6.39
Gef.: C 66.35 H 5.88 N 6.51

In Methanol und Äthanol ist die Substanz gut, in Wasser schwer löslich. Bei längerem Erwärmen löst sie sich in 2n Natronlauge, wodurch die Substanz verändert wird. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin trat keine Reaktion ein.

Summenformel und Eigenschaften wiesen auf N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid hin. Der Mischschmp. mit dem aus Brenzweinsäure und p-Anisidin nach G. G i u f f r i d a (4) dargestellten Imid IIb zeigte keine Depression.

5.) Überführung des N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimids
IIb in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäurehalbamid

1 g der Verbindung $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (IIb) wurde mit 3ccm 2n Natronlauge bis zur vollständigen Auflösung der Substanz erwärmt. Nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fiel 1 g (92 % d. Th.) eines farblosen Niederschlages vom Rohschmp. 127° aus. Die Verbindung wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert, wobei stäbchenförmige Kristalle vom Schmp. 130° erhalten wurden.

3.794 mg Subst.: 8.452 mg CO_2 2.126 mg H_2O
4.221 mg Subst.: 0.234 ccm N_2 (23° , 712 Torr)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237.2)

Ber.: C 60.75 H 6.37 N 5.90
Gef.: C 60.79 H 6.27 N 6.22

Die Verbindung ist in Natriumbicarbonat und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln gut löslich, in Wasser schwer löslich.

Summenformel und Eigenschaften wiesen auf das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäurehalbamid hin, was durch Überführung in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid bestätigt wurde.

- a) Rückführung des N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäurehalbamids in das N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid IIb

Das Brenzweinsäurehalbamid $C_{12}H_{15}NO_4$ wurde in Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. bei Zimmertemperatur wurde eine Substanz vom Rohschmp. $74^{\circ} - 76^{\circ}$ erhalten.

Die Verbindung ist in verdünnten Säuren und Basen unlöslich; gut löslich in Methanol, Äthanol und Äther. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol steigt der Schmp. auf 94° , wobei wahrscheinlich unter Abspaltung von Methanol das Imid gebildet wird.

3.516 mg Subst.:	8.481 mg CO_2	1.801 mg H_2O
3.828 mg Subst.:	0.234 ccm N_2	(27° , 708 Torr)

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219.2)

Ber.:	C	65.74	H	5.97	N	6.39
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:	C	65.82	H	5.73	N	6.73
-------	---	-------	---	------	---	------

Methoxyl-Bestimmung:

3.578 mg Subst.: 3.959 mg AgJ

Ber. für 1 $-OCH_3$: 14.15

Gef. : 14.62

Summenformel und Eigenschaften stimmen mit dem unter A-I/4 beschriebenen N-[4-Methoxyphenyl]-brenzweinsäureimid überein. Der Mischschmp. ergab keine Depression.

II. Darstellung der 2-Methyl-6-oxy-chinolin-
carbonsäure-4 (IIIa)

1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit p-Aminophenol zur
2-Methyl-6-oxy-chinolincarbonsäure-4 (IIa)

In der unter A-I/1 beschriebenen Apparatur wurden zu einer Lösung von 2.55 g (0.023 Mol) p-Aminophenol in 160 ccm Äthanol 2 g (0.023 Mol) frisch destillierte Brenztraubensäure in 30 ccm Äthanol bei 18° (Innentemp.) unter kräftigem Rühren getropft.

Nach wenigen Min. färbte sich die Lösung orangerot; nach zehn Min. setzte Kohlendioxydentwicklung ein. Die Brenztraubensäure-Lösung wurde innerhalb von 20 Min. zugetropft. Nach etwa fünf Stdn. begann die Abscheidung eines gelben, sandigen Stoffes vom Rohschmp. über 300°, der nach 48 Stdn. abgesaugt wurde. Die alkoholische Mutterlauge wurde i. Vak. auf 50 ccm eingeengt, wobei noch weiterer gelber Niederschlag der gleichen Substanz ausfiel. Die Rohausbeute betrug insgesamt 1.9 g (82.6 % d. Th.). Aus dem Filtrat wurde nach Einengen zur Trockne durch Sublimation noch eine geringe Menge unverändertes p-Aminophenol zurückgewonnen.

Die gelbe Substanz ist in Natriumbicarbonat und 2n Natronlauge sehr gut löslich, ebenso in verdünnter Schwefelsäure. Läßt man die schwefelsaure Lösung einige Zeit stehen, so bildet sich eine grüne Verbindung vom Rohschmp. 233° (Zers.). Ebenso bildet sich mit konz. Salzsäure eine grüne Substanz, die nicht bis 300° geschmolzen war. In beiden Produkten liegen Salze, das Sulfat bzw. Chlorhydrat vor, die beim Behandeln mit Wasser hydrolysiert werden und wieder in das Ausgangsprodukt übergehen.

Das oben erhaltene gelbe Produkt ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und in Wasser sehr schwer löslich. Die Substanz konnte nicht durch Umkristallisation gereinigt werden und wurde, nach mehrmaligem Auswaschen mit Äthanol, titriert.

Titration:

100 mg Subst.: 5.09 ccm n/10 NaOH (Phenolphthalein)

Äquiv.-Gew. für 1 -COOH ber.: 203.2

gef.: 200

Die Eigenschaften der Verbindung wiesen auf eine Oxy-chinolinecarbonsäure hin, die auf Grund der Entstehung nur die von J. H a l b e r k a n n (5) beschriebene 2-Methyl-6-oxy-chinolinecarbonsäure-4 sein konnte.

Bei dem obigen Ansatz wurden 0.492 mg CO₂ im Natronkalkröhrchen aufgefangen, was 99.3 % (berechnet ein Mol CO₂ auf zwei Mol Brenztraubensäure) entspricht.

2.) Identifizierung der 2-Methyl-6-oxy-chinolinecarbonsäure-4 als Methylester IIb

Zur Identifizierung wurde die rohe Oxy-chinolinecarbonsäure in ätherischer Suspension mit Diazomethan umgesetzt. Nach zwei Tagen war die Substanz in Lösung gegangen und die Reaktion beendet. Der erhaltene Ester wurde mehrmals aus Äthanol-Wasser umkristallisiert und in feinen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 98° erhalten.

Er löst sich in verdünnter Schwefelsäure und fällt nach Zugabe von 2n Natronlauge unverändert aus. In Äther, Methanol und Äthanol löst sich die Substanz. Die alkoholische Lösung fluoresziert blau.

4.206 mg Subst.:	9.659 mg CO ₂	2.269 mg H ₂ O
3.794 mg Subst.:	0.204 ccm N ₂	(22°, 720 Torr)

C₁₃H₁₃NO₃·H₂O (249.3)

Ber.: C 62.64 H 6.06 N 5.62

Gef.: C 62.67 H 6.03 N 5.89

Methoxyl-Bestimmung:

3.355 mg Subst.: 8.20

Ber. für 2 -OCH₃ : 24.89

Gef. : 24.75

Summenformel und Eigenschaften stimmen mit dem nach J. H a l b e r k a n n (5) hergestellten 6-Methoxy-2-methyl-chinolincarbonsäuremethylester-4 überein. Der Mischschmp. ergab keine Depression.

B.-----Reaktion von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoessäure

I. Darstellung und Konstitution der

Anil-hydrat-laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa)

1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoessäure zur Laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa)

Zu einer Lösung von 4.4 g (0.049 Mol) frisch destillierter Brenztraubensäure in 7.5 ccm dest. Wasser wurden bei Raumtemperatur und unter kräftigem Umrühren mit einem Glasstab 3.4 g (0.024 Mol) o-Aminobenzoessäure p.A. auf einmal hinzugefügt. Nach wenigen Min. ging die Anthranilsäure in Lösung, wobei Erwärmung auf etwa 45° eintrat, und sich ein farbloser, kristalliner Niederschlag sofort abschied. CO_2 wurde bei der Reaktion nicht abgespalten. Wenn man das Kratzen mit dem Glasstab unterläßt, so scheidet sich kein Niederschlag ab, und die Reaktion geht gleich weiter zu der unter B-II/1 beschriebenen Verbindung. Nach zwei Stdn. wurde der Niederschlag abgesaugt, und es wurden 5.0 g (98 % d.Th.) einer bei 92° schmelzenden Verbindung erhalten.

Die Substanz löst sich in Natriumbicarbonat; in verdünnter Schwefelsäure ist sie irreversibel löslich. In Methanol, Äthanol und Essigester ist sie leicht löslich, schwer löslich in Äther, Petroläther und Wasser. Die alkoholische Lösung fluoresziert blau. Die labile Verbindung ließ sich nur durch Auflösen in Essigester und Ausfällen mit Petroläther reinigen.

Die auf diese Weise erhaltene Substanz zersetzt sich nach wenigen Stdn. unter Braunfärbung. Aus diesem Grunde war es nicht möglich, die genaue Zusammensetzung zu ermitteln.

3.420 mg Subst.: 7.172 mg CO₂ 1.418 mg H₂O
5.782 mg Subst.: 0.310 ccm N₂ (25°, 730 Torr)

C₁₀H₉NO₄ (207.2)

Ber.:	C	58.02	H	4.38	N	6.77
Gef.:	C	57.23	H	4.64	N	5.90

Titration:

100.1 mg Subst.: 8.7 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthalein)
Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 103.5
gef.: 114

2.) Spaltung der Laktonsäure C₁₀H₉NO₄ (XIa) in die Komponenten

2 g der Verbindung C₁₀H₉NO₄ wurden in wenig Wasser suspendiert und mit essigsaurer Phenylhydrazin-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit fiel ein Niederschlag aus, der nach zwei Stdn. auf einem Glasfildertiegel abgesaugt wurde. Das gebildete Phenylhydrazon besaß nach dem Auswaschen mit Wasser und Trocknen bei 110° einen Schmp. von 181°. Es wurde durch Mischschmp. als das Phenylhydrazon der Brenztraubensäure identifiziert. Die Ausbeute betrug 1.5 g, was 0.72 g Brenztraubensäure entspricht. Die für die Abspaltung von ein Mol Brenztraubensäure aus 2 g der Verbindung C₁₀H₉NO₄ berechnete Menge an Brenztraubensäure beträgt 0.8 g.

Zur Gewinnung des basischen Anteils wurden 2 g der Verbindung C₁₀H₉NO₄ in 50 ccm Äther gelöst und HCl-Gas eingeleitet; es fiel sofort ein farbloser Niederschlag aus, der nach 15 Min. auf einem Glasfildertiegel abgesaugt und mehrmals mit trockenem Äther ausgewaschen wurde. Nach dem Trocknen im Vakuum-Exsikkator wurden 1.51 g mit Schmp. 191° erhalten. Der Mischschmp. mit Anthranilsäure-Hydrochlorid zeigte keine Depression. Die gefundene Menge Anthranilsäure-Hydrochlorid ent-

spricht 1.1 g Anthranilsäure. Für die Abspaltung von ein Mol Anthranilsäure aus 2 g der Verbindung $C_{10}H_9NO_4$ errechnen sich 1.3 g Anthranilsäure.

Ein Mol der Verbindung $C_{10}H_9NO_4$ zerfällt also durch Säuren in ein Mol Brenztraubensäure und ein Mol Anthranilsäure.

3.) Umsetzung der Laktonsäure $C_{40}H_9NO_4$ (XIa) mit Diazomethan
zum Laktonester $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb)

2 g der Verbindung $C_{10}H_9NO_4$ wurden in wenig Äther suspendiert und mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung filtriert und auf 0° gekühlt. Es fiel ein kristalliner Niederschlag vom Rohschmp. 112° aus (Ausbeute: 2 g; 95 % d.Th.).

Die Verbindung löst sich in 2n Natronlauge und verdünnter Schwefelsäure irreversibel auf. In Methanol, Äthanol und Essigester ist die Substanz leicht löslich, in Benzol, Chloroform, Äther und Wasser schwerer löslich. Die Verbindung wurde aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 118° .

3.375 mg Subst.:	7.426 mg CO_2	1.510 mg H_2O
3.165 mg Subst.:	0.191 ccm N_2	(25° , 717 Torr)

$C_{11}H_{11}NO_4$. (221.2)

Ber.:	C	59.74	H	5.01	N	6.34
Gef.:	C	60.04	H	5.00	N	6.52

Methoxyl-Bestimmung:

3.745 mg Subst.: 5.29 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OCH_3$: 14.04

Gef. : 13.95

Titration:

122.3 mg Subst.: 5.4 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthalein)

Äquiv.-Gew. für eine Laktone-Gruppe ber.: 221.2

gef.: 226

Der Laktonester $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb) titriert sich wie eine Säure.

a) Darstellung des Laktonesters $C_{11}H_{11}NO_4$ aus Brenztraubensäuremethylester und o-Aminobenzoesäure

4.08 g (0.04 Mol) Brenztraubensäuremethylester wurden mit 2.74 g (0.02 Mol) o-Aminobenzoesäure versetzt. Nach der Zugabe von 2 ccm Äthanol (99-proz.) ging die Anthranilsäure langsam in Lösung. Aus dieser Lösung schieden sich farblose Nadeln ab, die, aus Essigester-Petroläther umkristallisiert, bei 118° schmelzen. Die Ausbeute betrug 3.1 g (70.3 % d.Th.).

Die Verbindung ist mit dem oben beschriebenen Laktonester $C_{11}H_{11}NO_4$ identisch.

4.) Spaltung des Laktonesters $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb) in die Komponenten

1 g des Esters $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb) wurde in wenig Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin (15) versetzt. Es fiel sofort ein gelber Niederschlag aus, der nach einer Stde. auf einem Glasfiltertiegel abgesaugt wurde. Nach kurzem Auswaschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum-Exsikkator schmolz die Verbindung bei 148° . Der Mischschmp. mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Brenztraubensäuremethylesters ergab keine Depression. Die Ausbeute betrug 1.15 g, dies entspricht 0.41 g Brenztraubensäuremethylester. Die aus 1 g $C_{11}H_{11}NO_4$ zu erwartende Menge beträgt 0.46 g Brenztraubensäuremethylester.

Der basische Anteil wurde wiederum durch Einleiten von HCl-Gas in eine Suspension von 1 g Ester $C_{11}H_{11}NO_4$ in 25 ccm Äther nach 15 Min. gewonnen. Im übrigen wurde, wie unter B-I/2 beschrieben, weiter verfahren. Es wurden 0.69 g einer Verbindung mit Schmp. 191° erhalten. Der Mischschmp. mit Anthranilsäure-Hydrochlorid zeigte keine Depression. Die isolierte Menge Anthranilsäure-Hydrochlorid entspricht 0.54 g Anthranilsäure. Die für 1 g $C_{11}H_{11}NO_4$ berechnete Menge beträgt 0.61 g Anthranilsäure. Ein Mol der Verbindung $C_{11}H_{11}NO_4$ wird demnach in ein Mol Brenztraubensäuremethylester und ein Mol Anthranilsäure gespalten.

5.) Umsetzung des Laktonesters $C_{11}H_{11}NO_4$ (XIb) mit
p-Anisidin zum Pyrrolidon-Derivat $C_{21}H_{22}N_2O_5$ --

2.21 g (0.01 Mol) des Laktonesters $C_{11}H_{11}NO_4$ wurden in 20 ccm Äthanol (99-proz.) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.23 g (0.01 Mol) p-Anisidin in 10 ccm Äthanol (99-proz.) unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung innerhalb von 15 Min. getropft. Hierbei bildete sich eine gelbe Lösung, die - nach einer Stde. Kühlung - über Nacht bei Raumtemperatur belassen wurde. Es war eine farblose Verbindung mit einem Rohschmp. 222° ausgefallen (Ausbeute: 1.5 g). Die aus Äthanol in Form feiner, farbloser Nadeln auskristallisierende Substanz schmilzt bei 225° . Die Verbindung ist in Äther, Petroläther und Wasser unlöslich, ebenfalls in verdünnten Säuren und Basen. - Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz wurde ein Hydrazon mit Schmp. 189° erhalten.

Die Substanz vom Schmp. 225° erwies sich mit der von F. Müller (3) auf anderem Wege erhaltenen Verbindung $C_{21}H_{22}N_2O_5$ als identisch.

6.) Kondensation der Laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ (XIa) zur
Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)

2 g der Laktonsäure $C_{10}H_9NO_4$ wurden in 10 ccm Äthanol gelöst und die Lösung mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Abziehen des Alkohols i. Vak. bei Zimmertemperatur verblieb ein schwach gelb gefärbtes Öl, das, nach mehrmaligem Durchreiben mit Äther, erstarrte. Es wurde in einer Ausbeute von 1.3 g eine Substanz erhalten, die bei 204° (Zers.) schmolz.

Nach der Behandlung mit Diazomethan wurde ein Ester erhalten, der mit dem unter B-II/2 beschriebenen Enol-lakton-dimethylester $C_{15}H_{15}NO_6$ (XIIb) durch Mischschmp. identifiziert wurde. - In dem ätherischen Filtrat, das beim Durchreiben des Öles mit Äther anfiel, wurde Anthranilsäure nachgewiesen.

II. Darstellung und Konstitution der
Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)

1.) Kondensation von Brenztraubensäure mit o-Aminobenzoe-
säure zur Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)

4.4 g (0.04 Mol) frisch destillierte Brenztraubensäure wurden in 7.5 ccm dest. Wasser gelöst und mit 3.4 g (0.024 Mol) o-Aminobenzoesäure versetzt. Nun wurde das Reaktionsgemisch mehrere Stdn., ohne umzurühren, bei Raumtemperatur belassen. Innerhalb von etwa drei Stdn. ging die Anthranilsäure langsam in Lösung, aus der sich nach weiterem Stehen ein schwach gelb gefärbtes Produkt abschied. Dieses wurde abgesaugt und mit gekühltem Essigester gewaschen, und so eine farblose Substanz vom Zers.P. 204° erhalten. Die Ausbeuten betrugen 4 bis 5 g (58 - 72 % d.Th.).

Während des Erhitzens zeigt die Verbindung charakteristische Farbveränderungen: ab 160° Gelbfärbung, ab 180° Grünfärbung und bei 200° Braunfärbung.

Zur Analyse wurde die Substanz aus wenig Essigester umkristallisiert.

3.451 mg Subst.:	7.113 mg CO_2	1.373 mg H_2O
3.459 mg Subst.:	0.170 ccm N_2	($28^{\circ}, 721$ Torr)

$C_{13}H_{11}NO_6$ (277.2)

Ber.:	C	56.32	H	4.00	N	5.05
Gef.:	C	56.25	H	4.25	N	5.28

Titration:

142 mg Subst.: 10.9 ccm n/10 NaOH bei 18° (Phenolphthal.)
4.55 ccm n/10 NaOH bei 95°

Äquiv.-Gew. für 2 $-COOH$ ber.: 138.5

gef.: 130 bei 18°
92 bei 95°

Die Lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ löst sich leicht in Natriumbicarbonat, in verdünnter Schwefelsäure ist sie schwer löslich.

In Methanol, Äthanol, Aceton und Essigester ist die Substanz gut löslich, in Äther, Petroläther und Wasser sehr schwer. Die alkoholische Lösung fluoresziert blau. - Die Verbindung gibt kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Durch mehrstündiges Kochen in Äthanol wird die Substanz nicht verändert.

2.) Veresterung der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)
zum Enol-lakton-dimethylester $C_{15}H_{15}NO_6$ (XIIb)

5 g Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ wurden in wenig Methanol suspendiert und mit Diazomethan verestert. Nach dem Abkühlen fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag mit Rohschmp. 170° aus. Der in 95-proz. Ausbeute erhaltene Ester zersetzt sich nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 171° (grüne Schmelze).

3.543 mg Subst.:	7.659 mg CO_2	1.606 mg H_2O
3.250 mg Subst.:	0.150 ccm N_2	(28° , 721 Torr)

$C_{15}H_{15}NO_6$ (305.3)

Ber.:	C	59.00	H	4.95	N	4.59
Gef.:	C	58.99	H	5.07	N	4.97

Methoxyl-Bestimmung:

3.477 mg Subst.: 7.11 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$: 20.3

Gef. 20.2

Titration:

108 mg Subst.: 3.55 ccm n/10 NaOH bei 95° (Phenolphthalein)

Äquiv.-Gew. ber. für 1 Laktongruppe : 305.3

gef.: 304

Die Verbindung ist in verdünnter Schwefelsäure und 2n Natronlauge unlöslich, erst in der Hitze löst sie sich in Lösungen. In Methanol, Äthanol, Benzol und Essigester ist die Substanz gut löslich. Durch mehrstündiges Kochen in Äthanol wird sie nicht verändert. - Die Verbindung gibt kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

3.) Hydrierung des Enol-lakton-dimethylesters $C_{15}H_{15}NO_6$ (XIIb)

500 mg der Verbindung $C_{15}H_{15}NO_6$ nahmen in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Palladium-Tierkohle innerhalb von acht Stdn. ein Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt wurde nach Einengen der alkoholischen Lösung mit einem Rohschmp. 153° isoliert. Nach der Umkristallisation aus Äthanol-Wasser lag der Schmp. der nadelförmigen Kristalle bei 158° .

4.075 mg Subst.: 8.836 mg CO_2 2.129 mg H_2O

$C_{15}H_{17}NO_6$ (307.3)

Ber.: C 58.68 H 5.58

Gef.: C 59.17 H 5.85

Titration:

11.1 mg Subst.: 0.36 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthalein)

Äquiv.-Gew. für 1 Laktongruppe ber.: 307.3

gef.: 307

4.) Überführung der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (XIIa)
in den Monoäthylester $C_{15}H_{15}NO_6$ (XIIIb)
der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX

2 g der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ wurden in einer Lösung von 10 ccm Äthanol und 5 ccm verdünnte Schwefelsäure drei Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde diese mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und mehrere Stunden im Kühltank aufbewahrt. Es schied sich eine gelbe Verbindung vom Rohschmp. 238° (Zers.) ab. Die Ausbeute betrug 1.8 g (81.8 % d.Th.). Kohlendioxyd wurde bei der Reaktion nicht gefunden.

Die Substanz wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert und zersetzte sich bei 240° .

4.331 mg Subst.: 9.426 mg CO₂ 1.970 mg H₂O
4.182 mg Subst.: 0.174 ccm N₂ (24°, 714 Torr)

C₁₅H₁₅NO₆ (305.3)

Ber.: C 59.01 H 4.95 N 4.59

Gef.: C 59.39 H 5.09 N 4.49

Äthoxyl-Bestimmung:

3.626 mg Subst.: 3.47 ccm n/50 Na₂S₂O₃

Ber. für 1 -OC₂H₅ : 14.76

Gef. : 13.72

Titration:

116 mg Subst.: 8.19 ccm n/10 NaOH bei 18° (Phenolphthalein)

Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 152.5

gef.: 141

Die Verbindung löst sich gut in Natriumbicarbonat, Methanol, Äthanol und ist in Wasser schwer löslich. Sie färbt sich durch Einwirkung von Licht grün.

a) Verseifung des Monoäthylesters XIIIb zur Dihydrochinolin-tricarbonsäure IX

1 g des Monoäthylesters C₁₅H₁₅NO₆ wurden mit 3 ccm 4n methanolischer Kalilauge versetzt und acht Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fiel ein gelber Stoff aus, der sich ab 220° zersetzte. Die Verbindung wurde aus Äthanol-Wasser umgefällt und zur Identifizierung mit Diazomethan verestert. Der reine Ester schmilzt bei 130° (Gasentw.) und wurde durch Mischschmp. mit dem unter B-II/6 beschriebenen Ester C₁₇H₁₉N₃O₆ (XIVa) identifiziert.

b) Überführung des Monoäthylesters XIIIb in den Dimethyl-monoäthyl-ester C₁₈H₂₁N₃O₆ (XIVb)

1 g des Monoäthylesters C₁₅H₁₅NO₆ wurden, in wenig Äther suspendiert, mit ätherischer Diazomethan-Lösung umgesetzt. Nach Abziehen des Äthers i. Vak. bei Raumtemperatur wurde ein

festes Produkt erhalten, das einen Rohschmp. von 96° be-
saß (Ausbeute: 1 g). Zur Analyse wurde die Verbindung durch
Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser gereinigt. Die verfilz-
ten Nadeln haben einen Zers.P. $103^{\circ} - 104^{\circ}$.

4.277 mg Subst.: 9.029 mg CO_2 2.071 mg H_2O
3.386 mg Subst.: 0.343 ccm N_2 (27° , 717 Torr)

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ (375.4)

Ber.: C 57.59 H 5.64 N 11.19

Gef.: C 57.60 H 5.42 N 10.87

Die Substanz ist in verdünnten Säuren und Basen unlöslich,
in Methanol, Äthanol und Äther ist sie gut löslich.

5.) Kondensation der Enol-lakton-dicarbonensäure $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ -
(XIIa) zur Dihydro-chinolin-tricarbonensäure $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ (IX)

a) H^+ - Ionen Katalyse

2 g der Enol-lakton-dicarbonensäure $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ wurden in 40
ccm Methanol unter Zugabe von 1 ccm konz. Schwefelsäure 30
Min. auf dem Wasserbad unter Rückflußkühlung zum Sieden er-
hitzt, wobei die Substanz in Lösung ging. Nach dem Abkühlen
wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser bis zur beginnenden
Trübung versetzt und einige Stdn. im Kühlschrank belassen.
Es schied sich ein gelber Stoff ab, der sich ab 196° zersetzt-
te (Ausbeute: 1.5 g).

Die Substanz wurde mehrmals aus Methanol umkristallisiert
und zersetzte sich dann bei 215° . Unter dem Schmelzpunkt-
Gerät nach Kofler schmolz die Verbindung nicht einheitlich;
sie konnte nicht analysenrein erhalten werden. Die bei ver-
schiedenen Proben durchgeführten Titrationen ergaben von-
einander abweichende Äquiv.-Gew.. Offenbar ist beim Kochen
mit Methanol-Schwefelsäure eine unterschiedliche Veresterung
eingetreten.

Die Verbindung löst sich in Natriumbicarbonat; in verdünnter
Schwefelsäure ist sie sehr schwer löslich. Zu ihrer Rei-

nigung und Identifizierung wurde die Substanz vollständig verestert, und der unter B-II/6 beschriebene Trimethylester $C_{17}H_{19}N_3O_6$ (XIVa) erhalten.

b) OH^- - Ionen Katalyse

Zu einer Lösung von 2 g Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ in 80 ccm Aceton wurden vier ccm 2n Natronlauge gegeben. Nach zwölf Std. wurde das Aceton i. Vak. bei 20° abgezogen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure wurden 1.8 g (90 % d. Th.) einer gelben Substanz erhalten, die sich ab 230° zersetzte. Diese wurde mehrmals aus Äthanol-Wasser umgefällt und titriert.

Titration:

103.5 mg Subst.: 11.2 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthal.)
Äquiv.-Gew. für 3 $-COOH$ ber.: 92
gef.: 92

Die gelbe Tricarbonsäure stimmt in ihren Eigenschaften mit der unter B-II/7 beschriebenen Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) überein. Mit Diazomethan wurde ein bei 130° schmelzender Ester erhalten, dessen Mischschmp. mit dem unter B-II/6 angeführten Ester $C_{17}H_{19}N_3O_6$ keine Depression zeigte.

6.) Reaktion der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ -
(IX) mit Diazomethan zum Ester $C_{17}H_{19}N_3O_6$ (XIVa)

1 g der unter B-II/5a beschriebenen Substanz wurde, in Äther suspendiert, mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde die filtrierte Lösung im Eisschrank gekühlt. Es schied sich ein kristallines (derbe, farblose Spiesse) Produkt mit Rohschmp. 124° (Gasentw.) ab. Die Ausbeute betrug 1.1 g. Die Verbindung wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert und schmolz rein bei 130° (Gasentw.).

4.262 mg Subst.: 8.868 mg CO₂ 2.021 mg H₂O
 4.535 mg Subst.: 0.438 ccm N₂ (24°, 716 Torr)

C₁₇H₁₉N₃O₆ (361.3)

Ber.: C 56.51 H 5.30 N 11.63

Gef.: C 56.70 H 5.31 N 11.53

Methoxyl-Bestimmung:

3.552 mg Subst.: 9.33 ccm n/50 Na₂S₂O₃

Ber. für 3 -OCH₃ : 25.78

Gef. : 25.92

Die schön ausgebildeten Kristalle, die im durchscheinenden Licht blau fluoreszieren, sind in verdünnten Säuren und Basen unlöslich. Der Ester ist in Methanol, Äthanol und Äther gut löslich; in Wasser schwer löslich.

7.) Darstellung der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure C₁₃H₁₁NO₆-

2 g des unter B-II/5a beschriebenen Estergemisches wurden in drei ccm 4n methanolischer Kalilauge gelöst und einige Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fiel ein gelber Stoff aus, der nach mehrmaligem Auswaschen mit Eiswasser, aus Äthanol-Wasser umgefällt wurde. Die in 80-proz. Ausbeute erhaltene Substanz zersetzte sich ab 228°. H. v. Euler (13) gibt für die Substanz einen Zers.P. 232° an.

3.338 mg Subst.: 6.971 mg CO₂ 1.395 mg H₂O
 4.968 mg Subst.: 0.233 ccm N₂ (24°, 719 Torr)

C₁₃H₁₁NO₆ (277.2)

Ber.: C 56.32 H 4.00 N 5.05

Gef.: C 56.99 H 4.67 N 5.10

Titration:

27.8 mg Subst.: 3 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthalein)

Äquiv.-Gew. für 3 -COOH ber.: 92.4

gef.: 92

8.) Überführung des Enol-lakton-dimethylesters $C_{15}H_{15}NO_6$ -
(XIIb) in den Oxy-tetrahydro-chinolintricarbonsäure-
trimethylester $C_{16}H_{19}NO_7$ (XVb)

Zu der erhitzten Lösung von 2 g Enol-lakton-dimethylester $C_{15}H_{15}NO_6$ in 20 ccm Äthanol wurde bis zur schwach alkalischen Reaktion 2n Natronlauge getropft und die Lösung sofort mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Nach dem Abkühlen und Abtrennen des anorganischen Niederschlages wurde die alkoholische Lösung i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und die angesäuerte Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Äther, der mit Natriumsulfat getrocknet worden war, wurde eine Substanz vom Rohschmp. 202° (Zers.) isoliert (Ausbeute: 1.5 g; 71 % d. Th.). Sie wurde durch Umfällen aus Essigester-Petroläther gereinigt.

Titration:

77.3 mg Subst.: 2.57 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthal.)
Äquiv.-Gew. für 1 -COOH ber.: 323
gef.: 300

Die Verbindung ist in Natriumbicarbonat, Wasser, Methanol, Äthanol, Essigester und Äther gut, in Petroläther schwer löslich. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagiert die Substanz nicht.

Zu ihrer Identifizierung wurde die Substanz mit Diazomethan umgesetzt:

1 g Oxy-monocarbonsäure vom Rohschmp. 202° wurden in ätherischer Suspension mit Diazomethan umgesetzt. Nach drei Stdn. wurde der Äther i. Vak. bei 20° abgezogen und eine Verbindung mit Rohschmp. 158° isoliert, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 160° schmolz.

Der Ester ist in verdünnten Säuren sehr schwer löslich. In Methanol, Äthanol, Äther und Essigester löst sich die Verbindung gut.

3.406 mg Subst.:	7.135 mg CO_2	1.711 mg H_2O
3.837 mg Subst.:	0.148 ccm N_2	(24° , 714 Torr)

$C_{16}H_{19}NO_7$ (337.3)

Ber.: C 56.97 H 5.67 N 4.15

Gef.: C 57.16 H 5.62 N 4.16

Methoxyl-Bestimmung:

4.008 mg Subst.: 11.05 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber. für 3 $-OCH_3$: 27.62

Gef. : 27.21

a) Übergang des Oxy-tetrahydro-chinolintricarbonsäure-dimethylesters XVa in den Ester $C_{17}H_{19}N_3O_6$ (XIVa)

Kocht man den oben beschriebenen Dimethylester der Oxy-tricarbonsäure XVa mit Zers.P.202° 60 Min. mit Methanol-Schwefelsäure, so erhält man in 90-proz. Ausbeute eine saure Verbindung, die sich bei 196° zersetzt. Zu ihrer Reinigung und Identifizierung wurde diese mit Diazomethan verestert und nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser ein bei 130° schmelzender Ester erhalten. Dieser Ester erwies sich durch Mischschmp. mit dem unter B-II/6 beschriebenen Ester $C_{17}H_{19}N_3O_6$ (XIVa) als identisch.

2.) Oxydation der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$

Zu einer Lösung von 2 g der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) in 80 ccm Aceton wurde unter Rühren und Kühlung eine Lösung von 0.8 g Kaliumpermanganat (= 2 Äquiv.) in 25 ccm Wasser getropft. Das Oxydationsmittel wurde am Anfang schnell verbraucht, nach etwa einer Stde. verlangsamte sich die Reaktion. Nachdem das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei Raumtemperatur gestanden hatte, wurde der acetun unlösliche Teil abfiltriert und mit heißem Aceton ausgewaschen. Die Acetonlösung wurde i. Vak. bei 20° zur Trockne eingeeengt, wobei 1.2 g (75 % d. Th.) gelbe Substanz verblieben, die sich ab 280° zersetzte.

Die in Natriumbicarbonat, Methanol und Äthanol leicht lösliche Verbindung konnte nicht brauchbar umkristallisiert werden und wurde, nach mehrmaligem Auswaschen mit Eiswasser, titriert.

Titration:

31.2 mg Subst.: 2.7 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthal.)

Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 115.5

gef.: 115

a) Umsetzung mit Diazomethan zum 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-dimethylester-4,8 (XVIb)

1 g der Dicarbonsäure wurde in ätherischer Suspension mit Diazomethan - nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol - verestert, und nach beendeter Reaktion der Äther i. vak. bei 20° abgezogen. Die in 98-proz. Ausbeute erhaltene farblose Substanz schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser bei 81°.

Die verfilzten Nadeln lösten sich leicht in Methanol, Äthanol und Äther. Der Ester ist basisch und löst sich sehr gut in verdünnter Schwefelsäure.

3.598 mg Subst.: 8.514 mg CO₂ 1.579 mg H₂O

3.844 mg Subst.: 0.196 ccm N₂ (24°, 719 Torr)

C₁₄H₁₃NO₄ (259.2)

Ber.: C 64.85 H 5.05 N 5.40

Gef.: C 64.57 H 4.90 N 5.54

Methoxyl-Bestimmung:

3.485 mg Subst.: 8.35 ccm n/50 Na₂S₂O₃

Ber. für 2 -OCH₃: 23.93

Gef.: : 23.66

10.) Übergang der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure IX
unter dem Einfluß von Licht und Luft in die
2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 (XVIa)

0.5 g der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ (IX) wurden in 24 ccm Äthanol gelöst und 18 Tage unter Luftzutritt der Einwirkung von Tageslicht ausgesetzt. Allmählich schieden sich 0.3 g (73 % d.Th.) einer gelb-grün gefärbten Substanz vom Zers.P. 284° - 285° ab. Es ist deutlich zu erkennen, wie die belichteten Anteile diese Reaktion eingehen. Auch wurde festgestellt, daß Luftzutritt erforderlich ist.

Zur Bestimmung des abgespaltenen Kohlendioxyds wurde in einem Parallelversuch durch das Reaktionsgemisch ein kohlendioxydfreier Stickstoffstrom, dem etwa 1 % Sauerstoff beigemischt wurden, geleitet. Nach beendeter Reaktion wurde im Natronasbestrohr 0.075 g (95 % d.Th.) Kohlendioxyd gefunden, was einer Abspaltung von ein Mol CO_2 aus ein Mol der Dihydro-chinolin-tricarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ entspricht.

Die in Natriumbicarbonat lösliche und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer lösliche Verbindung wurde zur Reinigung in ätherischer Suspension mit Diazomethan umgesetzt. Es schied sich in 80-proz. Ausbeute eine in Äther sehr schwer lösliche, farblose Verbindung ab, die aus Essigester umkristallisiert wurde. Die stäbchenförmigen Kristalle schmelzen bei 188° .

3.991 mg Subst.:	9.356 mg CO_2	1.682 mg H_2O
4.529 mg Subst.:	0.247 ccm N_2	(25° , 725 Torr)

$C_{13}H_{11}NO_4$ (245.2)

Ber.: C 63.67 H 4.52 N 5.71

Gef.: C 63.98 H 4.75 N 5.96

Methoxyl-Bestimmung:

4.015 mg Subst.: 5.46 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OCH_3$: 12.67

Gef. : 12.59

Titration:

44.5 mg Subst.: 1.82 ccm n/10 NaOH bei 18° (Phenolphthal.)

Äquiv.-Gew. für 1 -COOH ber.: 245.2

gef.: 244.5

Mol.-Gew. Bestimmung nach Rast:

10.2 mg Substanz

122.5 mg Campher (Schmp. 167°); D = 42.5

Erstarrungspunkt: 153°

Mol.-Gew. ber.: 245.2

gef.: 252

Aus dem ätherischen Filtrat wurde nach Abdunsten des Äthers eine geringe Menge einer Substanz gewonnen, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser bei 81° schmilzt. Diese Verbindung erwies sich als identisch mit dem unter B-II/9a beschriebenen 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäuredimethylester-4,8.

Wird die gelb-grüne Substanz unter Zusatz von zwei ccm Methanol mit ätherischer Diazomethan-Lösung verestert, so erhält man quantitativ den 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäuredimethylester-4,8.

Danach beruht die zuerst beobachtete überwiegende Bildung des Monomethylesters $C_{13}H_{11}NO_4$ nur auf seiner Schwerlöslichkeit in Äther.

11.) Synthese des 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-

dimethylesters-4,8- $C_{14}H_{13}NO_4$ (XVib)

Nach H. W a l d m a n n (20) wurde aus Anthranilsäure, Chloralhydrat und Hydroxylaminsulfat unter Zugabe von Schwefelsäure das Anthranilsäure-isonitrosoacetat dargestellt, das in die 7-Isatincarbonsäure überführt wurde.

Die 7-Isatincarbonsäure diente als Ausgangsmaterial für die Synthese der in der Literatur nicht beschriebenen 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 bzw. ihres Dimethylesters. Die 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäure-4,8 wurde nach dem Syntheseprinzip von W. P f i t z i n g e r (19) auf folgendem Wege dargestellt:

9.5 g (0.05 Mol) Isatincarbonsäure-7 wurden in 150 ccm Wasser und 200 ccm 30-proz. Natronlauge gelöst und 29 g (0.5 Mol) Aceton zugefügt. Nach achtstündigem Kochen des Reaktionsgemisches unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad, wurde das überschüssige Aceton i. Vak. abgezogen. Das verbleibende Reaktionsprodukt wurde mit Wasser auf 400 ccm verdünnt, mit Aktivkohle aufgekocht und heiß filtriert. Die abgekühlte Lösung wurde mit 50-proz. Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion angesäuert und 24 Stdn. im Eisschrank belassen. Es war ein gelber Stoff ausgefallen, der abgesaugt und mit Eiswasser gut ausgewaschen wurde. Zur Reinigung wurde die Säure in Natriumbicarbonat gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure wieder ausgefällt. Nach dem Auswaschen mit Eiswasser wurde die Substanz im Vakuumexsikkator getrocknet (Ausbeute: 4 g; 35 % d. Th.). Die Substanz zersetzt sich bei 284° .

Titration:

56.4 mg Subst.: 4.9 ccm n/10 NaOH (Phenolphthalein)

Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 115.5

gef.: 115.1

Die Chinolin-dicarbonsäure wurde mit Diazomethan quantitativ in ihren Dimethylester überführt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser schmolz der Ester bei 81° .

Der 2-Methyl-chinolin-dicarbonsäuredimethylester-4,8 erwies sich als identisch mit dem unter B-II/9a beschriebenen Ester $C_{14}H_{13}NO_4$ (XVIb).

12.) Umsetzung der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ -
(XIIa) mit p-Toluidin zur Verbindung XIX

1.39 g (0.005 Mol) der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ und 1.07 g (0.01 Mol) p-Toluidin wurden in 20 ccm Äthanol (99-proz.) gegeben. Nach kräftigem Rühren ging das p-Toluidin in Lösung, und es schied sich nach wenigen Min. ein farbloser Niederschlag ab, der nach 24 Stdn. abgesaugt wurde.

Die Ausbeute betrug 1.3 g (68 % d.Th.). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt der Stoff unter Zersetzung bei 159° . Die Substanz konnte nicht analysiert werden, da sie instabil ist und sich unter Gelbfärbung und allmählichem Ansteigen des Schmp. verändert. Die Verbindung ist in 2n Natronlauge, Methanol und Äthanol gut löslich.

Titration:

105.0 mg Subst.: 8.07 ccm n/10 NaOH bei 95° (Phenolphthal.)

Äquiv.-Gew. für 3 COOH ber.: 128.1

gef.: 130.1

Während der Titration bei Raumtemperatur war kein scharfer Endpunkt zu erkennen.

Setzt man die frisch hergestellte Substanz in ätherischer Suspension mit Diazomethan um, so erhält man unter Abspaltung von p-Toluidin den unter B-II/2 beschriebenen Enol-lakton-dimethylester $C_{15}H_{15}NO_6$ (XIIb).

13.) Kondensation der Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ -
(XIIa) mit p-Aminophenol

zum Chinolincarbonsäure-Derivat $C_{18}H_{16}N_2O_5$ -(XX)

1.39 g (0.005 Mol) Enol-lakton-dicarbonsäure $C_{13}H_{11}NO_6$ und 1.09 g (0.01 Mol) p-Aminophenol wurden in 20 ccm Äthanol gegeben, und das Gemisch für zwei Tage bei Raumtemperatur belassen. Unter Braunfärbung des Gemisches ging das p-Aminophenol fast vollständig in Lösung. Das ungelöste p-Aminophenol wurde abfiltriert und die Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt. Es wurde ein dunkelbrauner Stoff (Ausbeute: 2.11 g) erhalten, der sich unscharf ab 70° zersetzte. Diese Substanz konnte nicht ohne Veränderung umkristallisiert werden. Sie wurde nun in 20 ccm Äthanol (99-proz.) gelöst und für drei Stdn. unter Rückflußkühlung gekocht. Während des Erhitzens ging die dunkelbraune Farbe der Lösung in eine hellrote über, und es begann sich ein fester Stoff abzuscheiden. Nach dem Abkühlen wurde die Verbindung abfiltriert und aus Äthanol

umkristallisiert. Die feinen Nadelchen schmelzen bei 213° - 214° (Ausbeute: 1.2 g).

Die Verbindung ist in Wasser, verdünnten Säuren und Natriumbicarbonat löslich.

3.737 mg Subst.: 8.695 mg CO_2 1.632 mg H_2O
4.200 mg Subst.: 0.319 ccm N_2 (23° , 726 Torr)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (340.3)

Ber.:	C	63.58	H	4.74	N	8.24
Gef.:	C	63.49	H	4.89	N	8.37

Titration:

34.2 mg Subst.: 1.92 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthal.)

Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 170.1

gef.: 178

a) Überführung der Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (XX) in den
2-Methyl-chinolin-dicarbonsäuredimethylester-4,8
 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (XVIb)

Die Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ wurde unter leichtem Erwärmen in 2n Natronlauge gelöst und anschließend mit verdünnter Schwefelsäure bis zur neutralen Reaktion versetzt. Es fiel ein gelb gefärbter Stoff mit Rohschmp. 280° (Zers.) aus. Die Säure wurde zur Reinigung in Natriumbicarbonat gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure wieder ausgefällt. Nach dem Trocknen der mit Eiswasser ausgewaschenen Substanz wurde diese titriert.

Titration:

41.6 mg Subst.: 3.61 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthal.)

Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 115.5

gef.: 115

Zur Identifizierung wurde die Verbindung mit Diazomethan in ihren Ester überführt. Der aus Äthanol-Wasser umkristallisierte Ester schmilzt bei 81° . Der Mischschmp. mit dem unter B-II/9a beschriebenen Ester $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (XVIb) zeigte keine Depression.

Wird die Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ mit verdünnter Schwefelsäu-

re eine Stunde bei Raumtemperatur belassen, so erhält man auch die Chinolin-dicarbonssäure $C_{12}H_9NO_4$ (XVIa), und, nach der Umsetzung mit Diazomethan, den 2-Methyl-chinolin-dicarbonssäuredimethylester-4,8 (XVIIb).

C. Reaktion von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin

1.) Reaktion von Brenztraubensäure mit 2-Aminopyridin zur

Anilhydrat-Säure $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa)

In der unter A-I/1 beschriebenen Apparatur wurde zu der Lösung von 2.7 g (0.0249 Mol) frisch destillierte Brenztraubensäure in 30 ccm Äther die Lösung von 2.35 g (0.0249 Mol) 2-Aminopyridin in 30 ccm Äther unter Rühren und Kühlung mit Eis innerhalb von 20 Min. getropft. Nach kurzer Zeit schied sich ein farbloser Niederschlag ab (Ausbeute: 3.4 g; 67 % d. Th.), der sich - aus Äthanol umkristallisiert - bei 125° zersetzte. Eine Kohlendioxydabspaltung wurde bei der Reaktion nicht beobachtet. Die Verbindung ist in Wasser, Methanol und Äthanol gut löslich.

4.520 mg Subst.:	8.80 mg CO_2	2.25 mg H_2O
5.086 mg Subst.:	0.698 ccm N_2	(28°, 752 Torr)

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182.2)

Ber.:	C	52.75	H	5.53	N	15.38
Gef.:	C	53.13	H	5.57	N	15.40

Mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz (15) liefert die Verbindung das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure.

2.) Reaktion von Brenztraubensäuremethylester mit 2-Aminopyridin zum Anilhydrat-Ester $C_9H_{12}N_2O_3$ -(XXIb)

Die Lösung von 2.07 g (0.022 Mol) 2-Aminopyridin in 30 ccm Äther wurde unter Rühren und Kühlung mit Eis zu der Lösung von 2.24 g (0.022 Mol) Brenztraubensäuremethylester in 30 ccm Äther getropft. Während des Zutropfens war eine leichte Trübung zu beobachten, die aber nach kurzer Zeit verschwand. Nach zwölfstündigem Stehen bei Raumtemperatur war kein Niederschlag ausgefallen. Der Äther wurde nun bei 20° i. Vak. abgezogen, und es blieb ein gelbes Öl zurück, das nach kräftigem Durchreiben mit Äther fest wurde (Ausbeute: 2.2 g; 51 % d. Th.). Die gelbe Substanz hat einen Rohschmp. von 71° (Zers.).

Sie ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, 2n Natronlauge und verdünnter Schwefelsäure, schwer löslich in Äther, Essigester und Petroläther. Die hygroskopische Substanz konnte nicht umkristallisiert werden. Nach mehrmaligem Auskochen mit Essigester und Äther wurde sie zur Analyse gegeben.

4.526 mg Subst.:	9.14 mg CO_2	2.20 mg H_2O
5.143 mg Subst.:	0.632 ccm N_2	(28°, 752 Torr)

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196.2)

Ber.:	C	55.10	H	6.16	N	14.28
Gef.:	C	55.11	H	5.44	N	13.79

Die Substanz bildete mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Brenztraubensäuremethylesters. Mit essigsaurer Phenylhydrazin-Lösung wurde nach längerem Stehen das Phenylhydrazon des Brenztraubensäuremethylesters erhalten.

3.) Reaktion der Anilhydrat-Säure $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) mit
Diazomethan zur Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ (XXIII)

5 g der Verbindung $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) wurden nach Zugabe von 8 ccm Methanol und 30 ccm Äther mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Die Stickstoffentwicklung war nach kurzer Zeit beendet. Die Lösung wurde nun mit Äther versetzt bis ein gelb-brauner Niederschlag mit Zers. P. 142° ausfiel. Dieser Stoff ist sehr instabil; er verändert sich in ätherischer Suspension nach wenigen Stunden und geht in die unten beschriebene Verbindung $C_9H_{10}N_2O_2$ über. Die Verbindung konnte nicht umkristallisiert werden. Sie wurde zur Reinigung aus Methanol durch Zugabe von Äther umgefällt. Von der Substanz konnte auf Grund ihrer Unbeständigkeit keine genaue Analyse gemacht werden. Die gefundenen Werte ergaben die ungefähre Zusammensetzung $C_9H_{10}N_4O_2$.

3.542 mg Subst.:	6.937 mg CO_2	1.865 mg H_2O
4.388 mg Subst.:	1.029 ccm N_2	(25° , 722 Torr)

$C_9H_{10}N_4O_2$ (206.2)

Ber.:	C	52.47	H	4.89	N	27.20
-------	---	-------	---	------	---	-------

$C_9H_{12}N_4O_2$ (208.2)

Ber.:	C	51.97	H	5.82	N	26.94
-------	---	-------	---	------	---	-------

$C_9H_8N_4O_2$ (204.2)

Ber.:	C	52.99	H	3.95	N	27.47
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:	C	53.44	H	5.89	N	25.51
-------	---	-------	---	------	---	-------

Die Verbindung reagiert nicht mehr mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

Nach der Umsetzung der Substanz $C_8H_{10}N_2O_3$ (XXIa) mit Diazomethan, wurde die Lösung einige Tage bei Raumtemperatur belassen. Es schieden sich aus der eingedunsteten Lösung farblose Kristalle ab, die aus Methanol-Äther umkristallisiert wurden. Die feinen Nadeln zersetzen sich bei $227^\circ - 228^\circ$ (Ausbeute: 2.3 g; 47 % d.Th.). Die Verbindung ist löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, verdünnter Schwefelsäure und 2n Natronlauge, schwer löslich in Äther. Die Substanz verbraucht keine n/10 Natronlauge.

3.162 mg Subst.:	7.015 mg CO ₂	1.595 mg H ₂ O
3.146 mg Subst.:	0.436 ccm N ₂	(24.6°, 753 Torr)

C₉H₁₀N₂O₂ (178.2)

Ber.: C 60.66 H 5.65 N 15.72

Gef.: C 60.54 H 5.64 N 15.75

Die Verbindung enthält keine Methoxyl-Gruppe und reagiert nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz. Auch nach längerem Kochen mit Phenylhydrazin in alkoholischer Lösung wurde die Substanz unverändert zurückerhalten.

Bei Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin wurde eine Substanz mit Rohschmp. 119° erhalten. Die Substanz konnte nicht umkristallisiert werden und wurde daher nicht analysiert.

a) Überführung durch Brenzreaktion in die Verbindung
C₉H₈N₂O

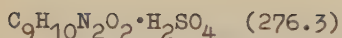
500 mg der Verbindung C₉H₁₀N₂O₂ (XXIII) wurden 5 Min. über den Schmp. erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wurde in siedendem Äthanol (99-proz.) gelöst. Nach dem Abkühlen schieden sich nadelförmige Kristalle ab, die sich bei 286° zersetzten (Ausbeute: 0.330 g; 73 % d.Th.).

Die Substanz ist mit der unter C/4 beschriebenen Verbindung C₉H₈N₂O identisch.

b) Sulfat der Verbindung C₉H₁₀N₂O₂

200 mg der Verbindung C₉H₁₀N₂O₂ (XXIII) wurden in der Siedehitze in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 5 ccm verdünnter Schwefelsäure versetzt. Nach etwa zwei Stdn. schieden sich farblose, nadelförmige Kristalle ab (Ausbeute: 300 mg; 96 % d.Th.), die aus Methanol-Äther umkristallisiert wurden und die sich bei 207° zersetzten.

4.110 mg Subst.:	6.000 mg CO ₂	1.560 mg H ₂ O
3.651 mg Subst.:	0.347 ccm N ₂	(28°, 717 Torr)



Ber.: C 39.13 H 4.38 N 10.14

Gef.: C 39.84 H 4.25 N 10.16

Die gleiche Verbindung wurde auch erhalten, wenn man die schwefelsaure Lösung einige Zeit bei Raumtemperatur beläßt. Das Sulfat ist in 2n Natronlauge löslich, und die Verbindung $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ ließ sich aus der alkalischen Lösung unverändert zurückgewinnen. Hierzu wurde die alkalische Lösung neutralisiert, im Vakuumexsikkator zur Trockne eingengt, und der feste Rückstand wurde mit wenig abs. Methanol ausgezogen. Die filtrierte methanolische Lösung wurde mit Äther bis zur leichten Trübung versetzt, und es fiel die oben beschriebene Verbindung $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ kristallin aus.

4.) Versuch zur Spaltung der Verbindung $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (XXIII)
mit methanolischer Kalilauge

1 g der Verbindung $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ wurde in 10 ccm 4n methanolischer Kalilauge gelöst und eine halbe Stde. unter Rückflußkühlung gekocht. Hierbei färbte sich die Lösung gelb. Nun wurde das abgekühlte Reaktionsgemisch mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert, das ausgefallene Kaliumsulfat abgetrennt, und die Lösung i. Vak. bei 20° eingengt. Es verblieb ein gelber, öliges Stoff, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Der gelbe Stoff wurde in wenig Wasser aufgenommen, und die mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerte Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Äthers i. Vak. bei 20° wurde ein gelbes, zähflüssiges Stoffgemisch erhalten, aus dem keine kristalline Verbindung gewonnen werden konnte.

Die saure Lösung wurde neutralisiert und ebenfalls mit Äther ausgeschüttelt. Aus diesem Ätherauszug wurde auch ein gelbes, nicht kristallisierbares, zähflüssiges Stoffgemisch isoliert.

Der Ätherauszug der alkalischen Lösung enthielt keine Substanz.

Die beim neutralen und sauren Ätherauszug isolierten gelben Stoffe, die nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagierten, wurden in wenig abs. Methanol aufgenommen und i. Vak. langsam auf 100° (Außentemp.) erhitzt. Beide Stoffe gingen hierbei zunächst in eine amorphe, hygroskopische Substanz über, die nicht umkristallisiert werden konnte. Die hygroskopischen Substanzen wurden nun auf 180° (Außentemp.) fünf Min. i. Vak. erhitzt. Aus beiden hygroskopischen Substanzen bildete sich die gleiche farblose, kristalline Verbindung, die aus Äthanol umkristallisiert wurde. Die Nadelchen zersetzen sich bei 286° ; die Ausbeute betrug 0.525 g (58 % d. Th.).

1.620 mg Subst.: 3.996 mg CO_2 0.728 mg H_2O
2.568 mg Subst.: 0.380 ccm N_2 (24.3 $^{\circ}$, 764 Torr)

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (160.2)

Ber.: C 67.49 H 5.03 N 17.49

Gef.: C 67.32 H 5.03 N 17.08

Die Verbindung ist in Wasser, Methanol und Äthanol löslich. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin findet keine Reaktion statt. Durch Kaliumpermanganat wird die Substanz in Eisessig-Lösung rasch oxydiert; dagegen konnte in Eisessig keine Addition von Brom beobachtet werden.

Mol.-Gew. Bestimmung:

0.588 mg Subst.; 5.881 mg Phenol ($K = 7.3$); $\Delta T = 5.50$

Mol.-Gew. ber.: 160.2

gef.: 133

5.) Umsetzung des Dibenzoyl-aminopyridins $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (XXV)
mit Diazomethan

Das 2-Aminopyridin-Derivat XXV wurde nach Ss. J. L u r - j e (25) aus Benzoylchlorid und 2-Aminopyridin dargestellt. Zur Kontrolle wurde das Reaktionsprodukt analysiert und die vom Autor angegebene Zusammensetzung $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ bestätigt.

1 g der Verbindung $C_{19}H_{16}N_2O_3$ wurden in 20 ccm Äther unter Zusatz von 2 ccm Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde einige Tage bei Raumtemperatur belassen. Aus der eingedunsteten Lösung schieden sich farblose Kristalle ab, deren Analyse die gleiche Zusammensetzung wie die des Ausgangsstoffes ergab.

D. Reaktion von α -Ketoglutar säure mit p-Anisidin

1.) Kondensation zum Salz des Anilhydrat-laktone der

α -Ketoglutar säure $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (XXXa)

Zu der Lösung von 1 g (0.0068 Mol) α -Ketoglutar säure p.A. in 10 ccm Äthanol (99-proz.) wurde unter Rühren und Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung die Lösung von 2.51 g (0.0204 Mol) p-Anisidin in 10 ccm Äthanol (99-proz.) innerhalb von 20 Min. getropft. Nach wenigen Min. trübte sich die Lösung, und es schied sich ein farbloser Stoff ab. Das Reaktionsgemisch wurde noch für eine Stde. unter Kühlung gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur gebracht. Die ausgefallene Verbindung wurde abgesaugt und mit Äther gut ausgewaschen. (Ausbeute: 2 g; 80 % d.Th.). Aus der Mutterlauge und dem Äther wurden insgesamt 0.75 g (29 % der eingesetzten Menge) p-Anisidin zurückgewonnen. Ganz analog verlief die Umsetzung, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurde.

Die Verbindung zersetzt sich bei 91° - 92° . Sie ist gut löslich in Natriumbicarbonat, 2n Natronlauge, Methanol, Äthanol, Aceton, schwer löslich in Wasser, Äther, Petroläther, Benzol und verdünnter Schwefelsäure.

Die Verbindung färbt sich bei längerem Stehen an der Luft

rosa unter allmählichem Ansteigen des Zers.P. und konnte nicht ohne Veränderung umkristallisiert werden. Von dem Rohprodukt wurde nach kräftigem Digerieren mit Äther und Trocknen im Hochvakuum eine Analyse ausgeführt.

2.656 mg Subst.: 5.923 mg CO₂ 1.414 mg H₂O
 2.568 mg Subst.: 0.170 ccm N₂ (24.6°, 753 Torr)

C₁₉H₂₂N₂O₆ (374.4)

Ber.:	C	61.01	H	5.93	N	7.49
Gef.:	C	60.86	H	5.96	N	7.52

Methoxyl-Bestimmung:

5.791 mg Subst.: 8.90 ccm 0.02 n Na₂S₂O₃
 Ber. für 2 -OCH₃ : 16.60
 Gef. : 15.90

Titration:

78.9 mg Subst.: 4.2 ccm n/10 NaOH bei 18° (Phenolphthal.)
 Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 187.2
 gef.: 187.8

Mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz erhält man das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der α -Ketoglutarsäure mit Schmp. 216° - 217°.

Setzt man die Substanz C₁₉H₂₂N₂O₆ in ätherischer Suspension mit Diazomethan um, so verbleibt nach Abziehen des Äthers ein Öl. Dieses Öl wurde in wenig Äther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Es schied sich p-Anisidinsulfat ab, das abgetrennt wurde. Das ätherische Filtrat wurde zur Entfernung der Schwefelsäure mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, und der Ätherauszug getrocknet. Nach Abdunsten des Äthers verblieb ein Öl, das mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin als das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des α -Ketoglutarsäure-dimethylesters (Schmp.: 125°) identifiziert wurde.

Die Umsetzung von α -Ketoglutarsäure mit p-Anisidin im Molverhältnis 1:2 in Wasser führte zu den gleichen Ergebnissen, wie die oben beschriebene Reaktion in alkoholischer Lösung. Es wurde zu der wässrigen Lösung der α -Ketoglutarsäure fein gepulvertes p-Anisidin gegeben, das nach kurzer Zeit in Lösung ging. Innerhalb von zwei Stdn. schied sich ein farbloser Stoff

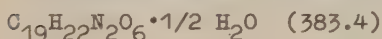
mit Zers.P. 91° - 92° ab, der in seinen Eigenschaften und in seiner Zusammensetzung der Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ entspricht.

2.) Umwandlung in das Hydroxy-laktam-Derivat



1 g der Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (XXXa) wurde in 5 ccm Äthanol gelöst und wenige Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung schieden sich allmählich farblose, stäbchenförmige Kristalle ab (Ausbeute: 0.46 g; 82 % d.Th.), die, mehrmals aus Äthanol umkristallisiert, sich bei 163° zersetzen.

4.393 mg Subst.:	9.52 mg CO_2	2.32 mg H_2O
3.830 mg Subst.:	0.235 ccm N_2	(24° , 726 Torr)



Ber.:	C	59.52	H	6.05	N	7.31
Gef.:	C	59.14	H	5.91	N	6.74

Methoxyl-Bestimmung:

5.237 mg Subst.: 7.59 ccm 0.02 n $Na_2S_2O_3$
 Ber. für 2 $-OCH_3$: 16.18
 Gef. : 14.99

Titration:

81.1 mg Subst.: 2.46 ccm n/10 NaOH bei 18° (Phenolphthal.)
 Äquiv.-Gew. für 1-COOH ber.: 383.4
 gef.: 329.6
 68.2 mg Subst.: 2.11 ccm n/10 NaOH bei 18° (Phenolphthal.)
 Äquiv.-Gew. für 1-COOH ber.: 383.4
 gef.: 323.2

Die Verbindung ist gut löslich in Natriumbicarbonat, 2n Natronlauge, Methanol und Äthanol, schwer löslich in Wasser, verdünnter Schwefelsäure und Äther. Die Substanz reduziert ammoniakalische Silbernitrat-Lösung.

Ein 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde nicht erhalten.

Nach einstündigem Kochen der Substanz in alkoholischer Lösung mit Phenylhydrazin wurde diese verändert, und ein Stoff mit Rohschmp. 118° - 124° erhalten, der nicht umkristallisiert und analysiert werden konnte.

Neben der Substanz $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ wurde auch eine in Natriumbicarbonat lösliche Verbindung erhalten, die - aus Äthanol umkristallisiert - sich bei 173° zersetzte.

Diese Substanz konnte nicht näher untersucht werden, da es nicht gelang, die genauen Reaktionsbedingungen zu ermitteln, die ausschließlich zu dieser Verbindung führen.

4.396 mg Subst.:	9.86 mg CO_2	2.15 mg H_2O
4.027 mg Subst.:	0.285 ccm N_2	(24° , 715 Torr)

$C_{19}H_{22}N_2O_6$ (374.4)

Ber.: C 61.01 H 5.93 N 7.49

Gef.: C 60.96 H 5.92 N 7.48

Die Veresterung mit Diazomethan liefert ebenfalls den unter D/2a beschriebenen Ester $C_{13}H_{13}NO_4$ (XXXIVa).

a) Umsetzung des Hydroxy-laktam-Derivates XXXII mit Diazomethan zum Enol-laktam-ester $C_{13}H_{13}NO_4$ (XXXIVa)

1 g der Substanz $C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ wurde in ätherischer Lösung unter Zusatz von 1 ccm Methanol mit Diazomethan umgesetzt. Nach beendeter Reaktion hatte sich eine farblose Verbindung abgeschieden (Ausbeute: 0.59 g; 92% d.Th.), die aus Äthanol umkristallisiert wurde. Die verfilzten Nadeln schmelzen bei 152° . Die Verbindung ist in 2n Natronlauge und verdünnter Schwefelsäure unlöslich.

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin findet keine Reaktion statt. Brom-Eisessig-Lösung wird von der Substanz entfärbt.

2.371 mg Subst.:	5.467 mg CO_2	1.217 mg H_2O
3.175 mg Subst.:	0.145 ccm N_2	(26.7° , 754 Torr)

$C_{13}H_{13}NO_4$ (247.2)

Ber.: C 63.15 H 5.30 N 5.67

Gef.: C 62.92 H 5.74 N 5.16

Methoxyl-Bestimmung:

5.701 mg Subst.: 13.09 ccm 0.02 n $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Ber. für 2 $-\text{OCH}_3$: 25.10

Gef. : 23.75

2.) Überführung des Hydroxy-laktams $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{H}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$
in das "Dilaktid" $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$ (XXXVI)

1 g der Substanz $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (XXXII) wurde in methanolischer Schwefelsäure (1 T. verd. Schwefelsäure + 2 T. Methanol) gelöst und unter Rückflußkühlung $1/2$ Stde. auf dem Wasserbad gekocht. Nach wenigen Min. begann sich ein farbloser Niederschlag abzuscheiden, der aber teilweise wieder in Lösung ging. Die Lösung wurde nun i. Vak. bei Raumtemperatur eingeengt, der ausgefallene Stoff abgetrennt und aus abs. Äthanol umkristallisiert (Ausbeute: 0.48 g; 77 % d. Th.). Die nadelförmigen Kristalle zersetzen sich bei 169° . Der Mischschmp. mit der Substanz $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ zeigte eine Depression von 13° .

Die Verbindung ist in Natriumbicarbonat und verdünnter Schwefelsäure unlöslich. Erst nach längerem Stehen löst sich die Substanz unter Gelbfärbung in 2n Natronlauge auf.

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin findet keine Reaktion statt.

3.388 mg Subst.: 7.665 mg CO_2 1.545 mg H_2O

3.097 mg Subst.: 0.157 ccm N_2 (26.9° , 760 Torr)

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$ (466.4)

Ber.: C 61.80 H 4.75 N 6.01

Gef.: C 61.74 H 5.10 N 5.77

Methoxyl-Bestimmung:

5.178 mg Subst.: 8.22 ccm 0.02 n $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Ber. für 2 $-\text{OCH}_3$: 13.32

Gef. : 16.42

Titration:

39.9 mg Subst.: 0.80 ccm n/10 NaOH bei 18° (Phenolphthal.)

Äquiv.-Gew. für 1 -COOH ber.: 466.4

gef.: 498.7

43.9 mg Subst.: 3.00 ccm n/10 NaOH vorgelegt bei 95°

Für die Rücktitration: 1.18 ccm n/10 HCl (Phenolphthal.)

Verbrauch n/10 NaOH : 1.82 ccm

Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 233.2

gef.: 241.2

Wenn die Substanz $C_{24}H_{22}N_2O_8$ bei Raumtemperatur mit n/10 Natronlauge titriert wird, so muß man bei tropfenweiser Zugabe etwa eine Min. warten bis die Lauge verbraucht ist. Der Endpunkt der Titration ist hierbei sehr schwer zu erkennen.

- a) Übergang des Esters $C_{13}H_{13}NO_4$ (XXXIVA) in das
"Dilaktid" $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XXXVI)

500 mg des Esters $C_{13}H_{13}NO_4$ wurden in 10 ccm methanolischer Schwefelsäure (1 T. verd. Schwefelsäure + 2 T. Methanol) 1/2 Stde. unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad gekocht. Nach beendeter Reaktion wurde die abgekühlte Lösung auf 1/3 ihres Volumens eingeengt, wobei ein farbloser Stoff ausfiel, der aus Äthanol umkristallisiert wurde (Ausbeute: 0.38 g; 80 % d.Th.). Die nadelförmigen Kristalle haben einen Schmp. 169°.

Die Verbindung ist in Natriumbicarbonat und verdünnter Schwefelsäure unlöslich. In 2n Natronlauge löst sie sich erst nach längerem Stehen auf. Die Substanz reagiert nicht - auch nach längerem Kochen - mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

Zusammensetzung und Eigenschaften stimmen mit der unter D/3 beschriebenen Verbindung $C_{24}H_{22}N_2O_8$ überein. Der Mischschmp. zeigt keine Depression.

E. Reaktion von α -Ketoglutarsäure mit Cyclohexylamin

1.) Darstellung der Verbindung $C_{17}H_{32}N_2O_5$

Zu der Lösung von 1 g (0.0068 Mol) α -Ketoglutarsäure p.A. in 20 ccm Äthanol (99-proz.) wurde unter Rühren und Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung die Lösung von 1.35 g (0.0136 Mol) Cyclohexylamin in 20 ccm Äthanol (99-proz.) getropft. Nach einstündigem Rühren wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht. Da sich nur eine geringe Menge eines farblosen Stoffes abgeschieden hatte, wurde die Lösung i. Vak. bei Raumtemperatur eingeeengt. Die ausgefallene Substanz wurde mit Äther auf eine Nutsche gespült, abgesaugt, und aus Essigester-Äthanol umkristallisiert (Ausbeute: 2 g; 87 % d.Th.). Die stäbchenförmigen Kristalle zersetzen sich bei 150° - 151° . Eine Kohlendioxydabspaltung wurde bei der Reaktion nicht beobachtet.

Die Verbindung ist gut löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, verdünnter Schwefelsäure und 2n Natronlauge, schwer löslich in Äther, Aceton, Chloroform und Essigester.

4.500 mg Subst.:	9.77 mg CO_2	3.87 mg H_2O
4.809 mg Subst.:	0.350 ccm N_2	(28° , 752 Torr)

$C_{17}H_{32}N_2O_5$ (344.4)

Ber.:	C	59.28	H	9.37	N	8.13
Gef.:	C	59.25	H	9.62	N	8.17

Titration:

108.7 mg Subst.: 5.21 ccm n/10 NaOH bei 20° (Phenolphthal.)
0.32 ccm n/10 NaOH bei 90°

Äquiv.-Gew. für 2 -COOH ber.: 172.2
gef.: 196

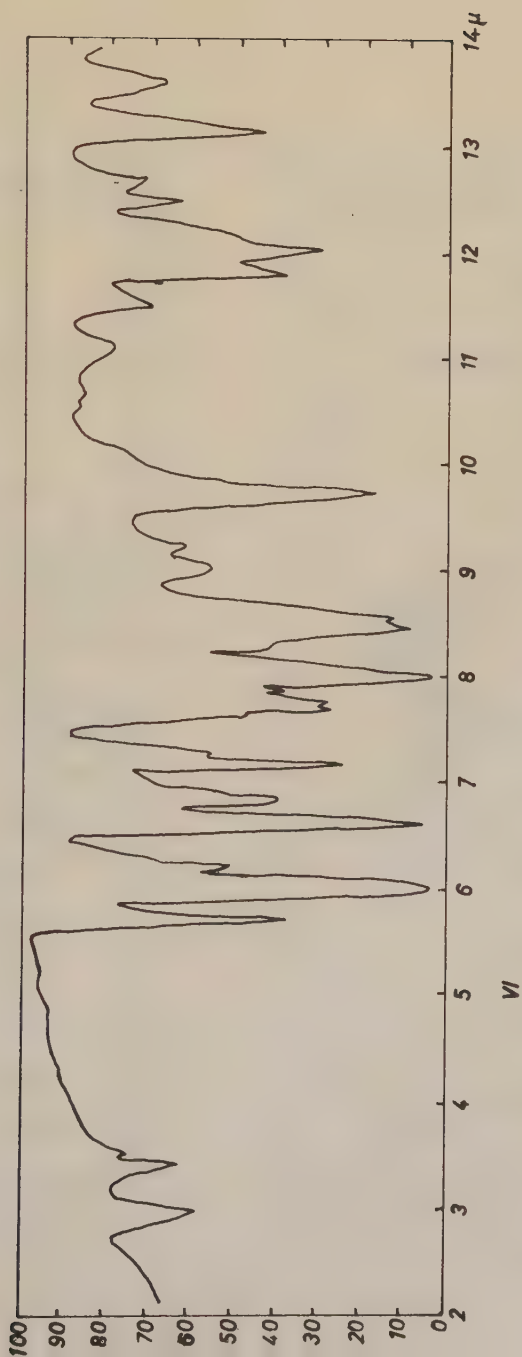
Die Substanz reagiert mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz unter Bildung des 2,4-Dinitrophenylhydrazons der α -Ketoglutarsäure. Mit Phenylhydrazin findet in alkoholischer Lösung keine Umsetzung statt.

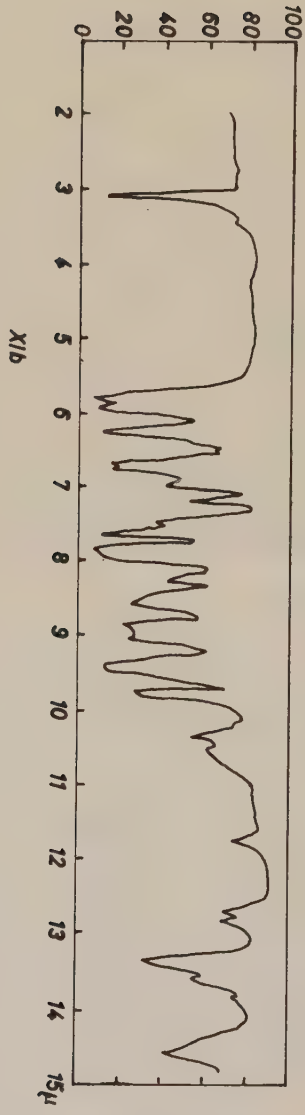
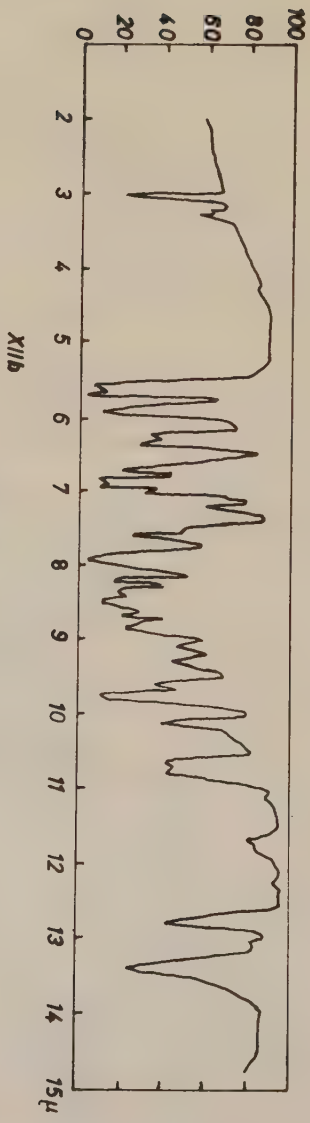
F. Reaktion von α -Ketoglutarsäure mit p-Aminophenol

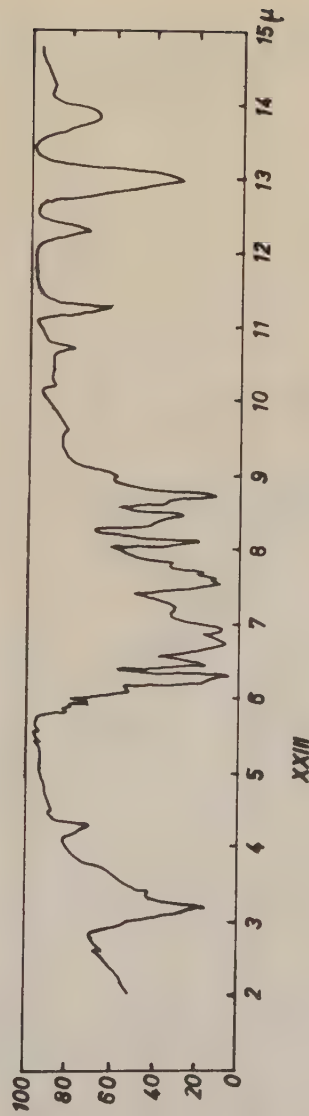
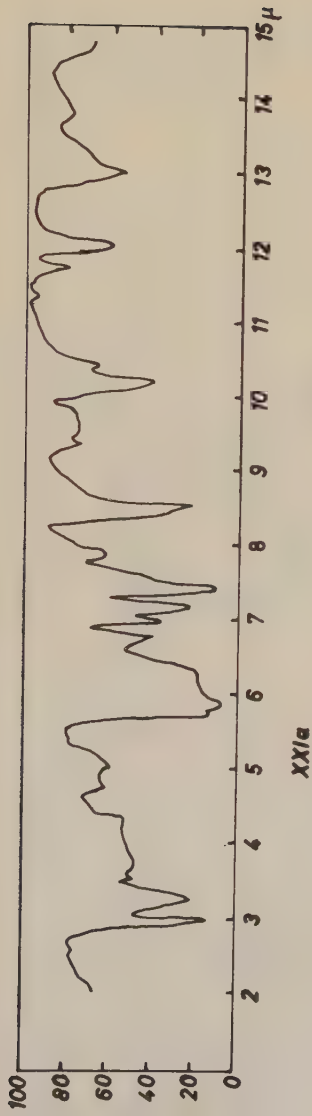
Zu der Lösung von 1 g (0.0068 Mol) α -Ketoglutarsäure p.A. in 10 ccm Äthanol (99-proz.) wurde unter Rühren und Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung die Lösung von 2.22 g (0.0204 Mol) p-Aminophenol in 70 ccm Äthanol (99-proz.) innerhalb von 45 Min. getropft. Nach beendetem Zutropfen wurde noch für eine Stde. gerührt. Nachdem die schwach braun gefärbte Lösung 12 Stdn. bei Raumtemperatur gestanden hatte, war kein Niederschlag ausgefallen. Die Lösung wurde nun i. Vak. bei 20° unter Stickstoff auf 1/3 des Volumens eingeeengt. Hierbei fielen 0.61 g p-Aminophenol (27 % des eingesetzten p-Aminophenols) aus. Die filtrierte Lösung wurde jetzt i. Vak. bei 20° unter Stickstoff bis zur Trockne eingeeengt. Es verblieben 2.4 g eines amorphen, hellbraunen Stoffes, der sich zwischen 70° und 80° zersetzte.

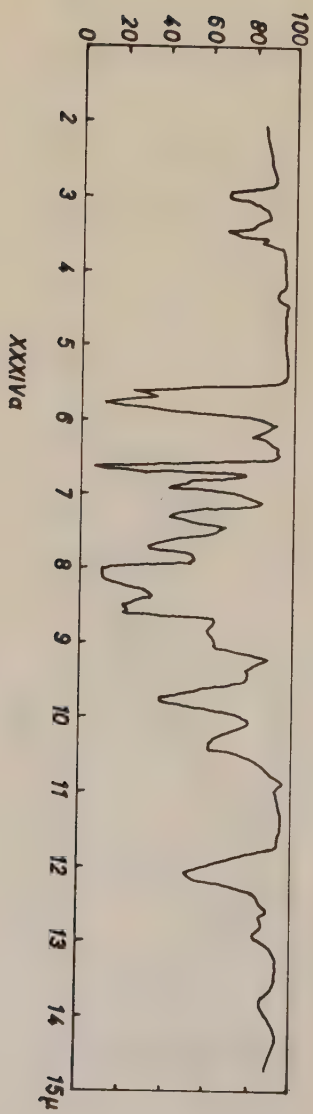
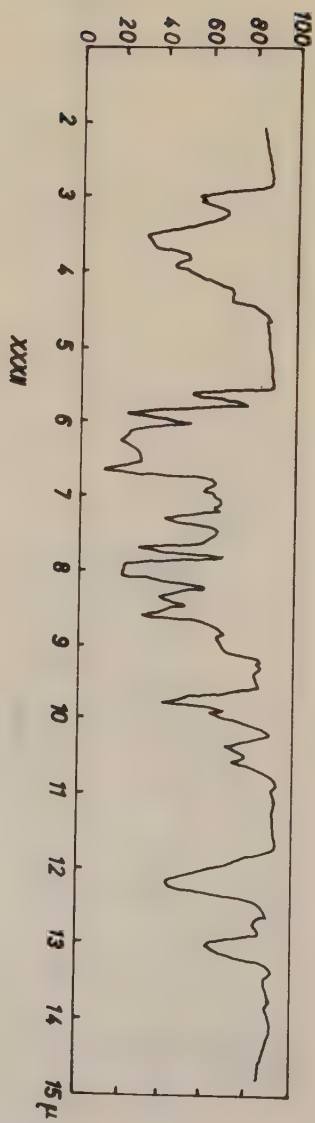
Der amorphe Stoff ist in Methanol, Äthanol, n-Butanol und Wasser leicht, in Äther und Essigester schwer löslich. In Natriumbicarbonat löst er sich nur teilweise auf; als unlöslicher Anteil blieb p-Aminophenol zurück.

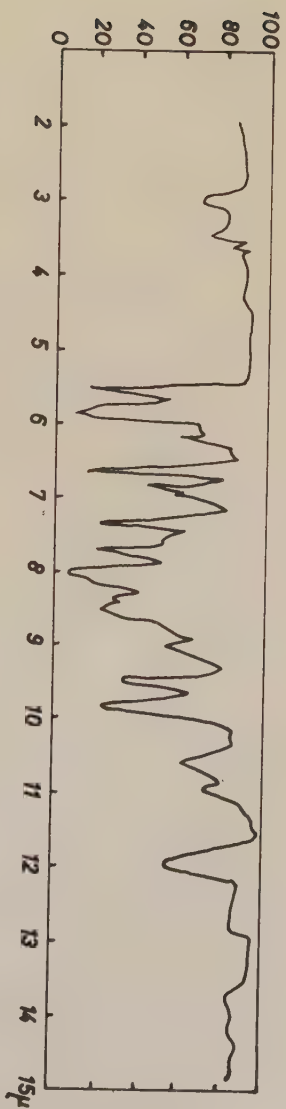
Eine genaue Analyse des Stoffes war nicht möglich, da er nicht brauchbar umkristallisiert werden konnte.



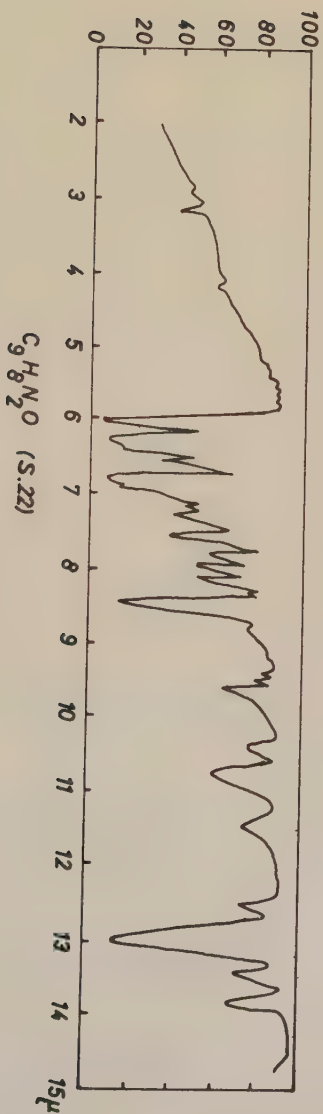








XXVI



Literaturverzeichnis

1. G.Bötttinger Liebigs Ann.Chem. 188,293
(1877)
ebenda 192,321
(1878)
- O.Döbner Liebigs Ann.Chem. 242,265
(1887)
- L.J.Simon Ann.Chimie (7),2, 457 (1896)
- M.Passerini u. C.Ragni Gazz.chim.ital. 64,917
(1934)
- H.v.Euler u. H.Hasselquist Arkiv Kemi 4,483 (1952)
- H.v.Euler Naturw.Rdsch. 1953,137
- G.Hahn u. K.Stiehl Ber.dtsch.chem.Ges. 69,2627
(1937)
2. H.Hammel Univ.München,Diss. (1953)
3. F.Müller Univ.München,Diss. (1957)
4. G.Giuffrida u. A.Chimienti Gazz.chim.ital. 34,261
(1904)
5. J.Halberkann Ber.dtsch.chem.Ges. 54,3104
(1921)
6. A.Laurent u. C.Gerhardt Liebigs Ann.Chem. 68,15
(1848)
7. H.Pirzer Univ.München,Diss. (1956)
8. W.E.v.Doering u. V.Z.Paster-
nak J.Amer.chem.Soc. 72,143
(1950)
9. B.R.Brown Quart.Rev. 5,131 (1951)
10. M.P.H.van der Meulen Rec. 15,286 (1896)
11. M.Kuhara u. S.Komatsu Mem.of the Coll.of Science
Engin. 2,365; C. 1911,I,1509
12. M.S.Hoogewerff u. W.A.v.Dorp Rec. 21,339 (1902)
13. H.v.Euler,H.Hasselquist u.
E.Eriksson Arkiv Kemi 5,193 (1952)
ebenda 5,251 (1952)
- H.v.Euler,H.Hasselquist u.
E.Eriksson Liebigs Ann.Chem. 578,188
(1952)

14. K.Eiter Experientia(Basel) XI,189
(1955)

15. R.L.Shriner,R.C.Fuson u.
D.Y.Curtin Ident.of organ.Comp.,J.Wi-
lay & Sons,N.Y.1956,S.111

16. Th.Wieland,O.Ohnacker u.
R.K.Rothhaupt Ber.dtsch.chem.Ges. 88,633
(1955)

- Th.Wieland u. R.K.Roth-
haupt Ber.dtsch.chem.Ges. 89,1176
(1956)

17. K.v.Auwers u. O.Ungemach Ber.dtsch.chem.Ges. 66,1205
(1933)

- K.v.Auwers u. F.König Liebigs Ann.Chem. 496,27
(1932)

18. M.G.Edwards,R.E.Garrod u.
H.O.Jones J.chem.Soc.(London),101,
1376 (1912)

19. W.Pfitzinger J.prakt.Chem.(2),56,283
(1897)

20. H.Waldmann J.prakt.Chem.(2),147,338
(1937)

21. K.Einhorn Ber.dtsch.chem.Ges. 19,904
(1886)

- Liebigs Ann.Chem. 287,38
(1895)

22. R.B.Woodward u. E.C.Korn-
feld J.Amer.chem.Soc. 70,2508
(1948)

23. R.T.Arnold,O.C.Elmer u.
R.M.Dodson J.Amer.chem.Soc. 72,4359
(1950)

- ebenda 79,829
(1957)

24. G.B.Crippa u. E.Scevola Gazz.chim.ital. 67,327
(1937)

25. Ss.J.Lurje (J.allg.Chem.)UDSSR,20, (82),
195 (1950)

- | | |
|-------------------------------|---|
| 26. R.Heiss | Univ.München,Diss. (1957) |
| 27. G.Hahn u. K.Stiehl | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>69</u> ,
2645 (1936) |
| 28. D.Shemin u. M.Herbst | J.Amer.chem.Soc. <u>60</u> ,1954
(1938) |
| 29. A.E.Martell u. R.M.Herbst | J.org.Chemistry <u>6</u> ,878
(1941) |
| 30. K.Martin | Univ.München,Diss. (1954) |
| 31. L.Schiener | Univ.München,Diss. (1957) |
| 32. E.Walton | J.chem.Soc.(London), <u>1940</u> ,
438 |
| 33. L.J.Bellamy | Ultrarot-Spektren u.Chem.
Konstitution,Verlag D.Stein-
kopff,Darmstadt 1955 |
| 34. R.Eder u. F.Kutter | Helv.chim.Acta <u>2</u> ,557(1926) |

L e b e n s l a u f

Am 14. Mai 1926 wurde ich als Sohn der Eheleute Otto Balcke und Franziska, geb. Buchem, in Duisburg geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule, trat ich Ostern 1936 in das Realgymnasium in Duisburg-Hamborn ein. Vom Februar 1943 bis zum Oktober gleichen Jahres war ich als Luftwaffenhelfer einberufen. Die Reifeprüfung legte ich im Februar 1944 in Duisburg ab und wurde anschließend zum Arbeitsdienst bis Kriegsende verpflichtet. Von Januar 1946 bis zum April 1948 war ich als Apothekerpraktikant tätig und schloß die Praktikantenzeit mit der pharmazeutischen Vorprüfung ab. Nach einjähriger Tätigkeit als Apothekerassistent, begann ich im Sommersemester 1949 an der Phil.-theol. Hochschule Passau mit dem Studium der Pharmazie. Ab Wintersemester 1950/51 studierte ich an der Universität München Chemie. Im Dezember 1951 legte ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im Mai 1955 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung in München ab. Im Sommer 1955 begann ich im Laboratorium von Frau Prof. Dr. E. Dane mit der Dissertation, die im Januar 1959 abgeschlossen wurde. Seit Januar 1957 bin ich als Assistent am Institut für Organische Chemie der Universität München tätig.

